

Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie
5. Auflage

Gunther Göretzlehner/Christian Lauritzen/Ulf Göretzlehner

Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie

5. Auflage



Walter de Gruyter
Berlin · New York

Professor Dr. med. G. Göretzlehner
Parkstraße 11
18057 Rostock

Professor (em.) Dr. med. Ch. Lauritzen
Alpenstraße 49
89075 Ulm/Donau

Dr. med. U. Göretzlehner
Hanse-Klinikum Wismar
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Universität Rostock
Frauenklinik
Störtebekerstraße 6
23966 Wismar

Das Buch enthält 181 Abbildungen und 177 Tabellen

ISBN 978-3-11-019044-1

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Copyright 2007 by Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, 10785 Berlin.

Dieses Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Der Verlag hat für die Wiedergabe aller in diesem Buch enthaltenen Informationen (Programme, Verfahren, Mengen, Dosierungen, Applikationen etc.) mit Autoren und Herausgebern große Mühe darauf verwandt, diese Angaben genau entsprechend dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes abzu drucken. Trotz sorgfältiger Manuskripterstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ganz ausgeschlossen

werden. Autoren bzw. Herausgeber und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entsteht.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dergleichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte, eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.

Satz: Meta Systems, Wustermarke – Druck und buchbinderische Verarbeitung: Druckhaus „Thomas Müntzer“ GmbH, Bad Langensalza – Umschlagentwurf: +malsy kommunikation und gestaltung, Bremen.

„Niemals eine Sache als wahr anerkennen,
von der ich nicht evidentermaßen erkenne,
dass sie wahr ist.“

Rene Descartes 1596–1650
(*Discours de la methode*, 1642)

Vorwort

Die Erkenntnisse der letzten Jahre erforderten es, die letzte Auflage der „Praktischen Hormontherapie in der Gynäkologie“ grundlegend zu überarbeiten. Dabei hielten wir die bewährte Gliederung bei, aktualisierten aber die Hormonschemata und Dosierungen und legten bei der Darstellung Wert auf die individualisierte Hormontherapie mit niedrigen effektiven Dosen unter Beachtung von Risiken und Nutzen. Unter den Dosierungsbeispielen wurden zahlreiche Präparate nach den Erfahrungen der Verfasser aufgeführt, ohne dass ein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben wird. Entsprechend der aktuellen Roten Liste 2007 und den Mitteilungen der Pharmaindustrie bis Juni 2007 wurden die Präparate-Tabellen zusammengestellt.

Von den Neuerungen seien einige Beispiele angeführt: Kapitel 1 wurde um die Abschnitte Biorhythmen und Epidemiologie ergänzt. In Kapitel 2 wird auf die Manifestation des PCOS unmittelbar nach der Menarche verwiesen. Daraus ergibt sich als Konsequenz die Empfehlung zu einer frühzeitigen Hormontherapie. Die Behandlung mit GnRH-Analoga wurde um die diagnosespezifische Add back-Therapie erweitert und mit entsprechenden Dosierungsbeispielen in den jeweiligen Kapiteln versehen. Die zunehmende Bedeutung der Ovarprotektion für junge Frauen veranlasste uns, dieses Thema in Kapitel 4 als eigenen Abschnitt aufzunehmen. In Kapitel 5 werden unter der „Hormonalen Kontrazeption“ die

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes ausführlicher dargestellt. Für die Hormontherapie des Mammakarzinoms wurden in Kapitel 6 sowohl die St. Galler Konsensus Empfehlungen als auch die AGO Empfehlungen 2006 berücksichtigt. Der Haarzyklus wurde in Kapitel 7 aufgenommen und im Kapitel 8, „Klimakterium“, haben wir praxisorientiert weitere Definitionen ergänzt sowie die Ergebnisse aus den epidemiologischen Studien (WHI, Nurses Health Study, ESTHER, DaHoR u. a.) eingebunden. Außerdem wird auf die primäre Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, den Knochenschutz und das niedrigere Thromboembolie-Risiko nach transdermaler Östrogenapplikation eingegangen. In Kapitel 9 haben wir die Hormonbehandlung bei drohendem Abortus und drohender Frühgeburt neu bewertet.

Allen danken wir, die uns bei der Fertigstellung des Manuskriptes unterstützten und halfen. Unser besonderer Dank gilt Frau Dr. Kowalski, Frau Dr. Dawson und Frau Dobler vom Verlag Walter de Gruyter und Frau Dr. Kronenberg, die die 5. Auflage sehr gut vorbereiteten, uns immer ausgezeichnet berieten und auf unsere Wünsche stets eingegangen sind.

Rostock, Ulm, Wismar, Gunther Göretzlehner
im Sommer 2007 Christian Lauritzen
 Ulf Göretzlehner

Inhalt

1 Allgemeine Grundlagen der Endokrinologie

1.1	Definitionen	1	1.7.4	19-Nortestosteron-Derivate . . .	31
1.2	Hypothalamus, Hypophysenvor- derlappen, Ovarien (Gonados- tat)	3	1.7.5	Spirolacton-Derivate	34
1.2.1	Hypothalamus	3	1.8	Antigestagene	35
1.2.2	Hypophysenvorderlappen (HVL)	7	1.8.1	Mifepriston	35
1.2.3	Ovarien – Ovarialfunktion . . .	9	1.9	Androgene	35
1.2.4	Zielorgane von Östrogenen und Progesteron	14	1.10	Prolaktininhibitoren (Dopamin- agonisten)	36
1.3	Östrogene	19	1.10.1	Bromocriptin	36
1.3.1	Definition	19	1.10.2	Cabergolin	37
1.3.2	Ethinylestradiol	21	1.10.3	Metergolin	37
1.3.3	Mestranol	21	1.10.4	Lisurid	37
1.4	Phytöstrogene	21	1.10.5	Quinagolid	38
1.5	Antiöstrogene	22	1.11	Prinzipien der Hormontherapie . .	38
1.5.1	Clomifen	23	1.11.1	Allgemeines	38
1.5.2	Tamoxifen	23	1.11.2	Substitution	39
1.5.3	Toremifen	24	1.11.3	Stimulation	39
1.5.4	Raloxifen	24	1.11.4	Hemmung – Enthemmung . . .	40
1.5.5	Faslodex	25	1.11.5	Applikationsformen	41
1.6	Aromataseblocker	25	1.11.6	Synergismus – Antagonismus . .	43
1.6.1	Definition	25	1.11.7	Nebenwirkungen – Neben- erscheinungen	44
1.6.2	Aminoglutethimid	26	1.11.8	Proliferations- und Transforma- tionsdosen am Endometrium . .	46
1.6.3	Formestan	26	1.12	Biorhythmen	46
1.6.4	Exemestan	26	1.13	Epidemiologie	47
1.6.5	Anastrozol	27	1.13.1	Allgemeines	47
1.6.6	Letrozol	27	1.13.2	Studien	48
1.7	Gestagene	27	1.13.3	Bias	48
1.7.1	Definition	27	1.13.4	Rate	49
1.7.2	Retroprogesterone	28	1.13.5	Prävalenz – Inzidenz	49
1.7.3	Pregnan-Derivate	28	1.13.6	Risiko	49

2 Störungen in der Pubertät

2.1	Allgemeines	52	2.5.1	Allgemeines	66
2.2	Pubertas praecox vera – Pseudo- pubertas praecox	55	2.5.2	Therapie	67
2.2.1	Pubertas praecox vera	55	2.6	PCOS in der Pubertät und Ado- leszenz	68
2.2.2	Pseudopubertas praecox	56	2.6.1	Allgemeines	68
2.2.3	Diagnostik	57	2.6.2	Diagnostik	68
2.2.4	Therapie	58	2.6.3	Therapie	69
2.3	Pubertas tarda	60	2.7	Regeltempostörungen in der Pubertät und Adoleszenz	70
2.3.1	Einteilung und Ursache	60	2.7.1	Allgemeines	70
2.3.2	Diagnostik	61	2.7.2	Therapie der Oligomenorrhö	70
2.3.3	Therapie	62	2.7.3	Therapie der juvenilen dysfunktio- nellen Blutung (dyshormonalen Blutung)	71
2.4	Konstitutionell-hereditärer Hochwuchs (Großwuchs)	62	2.7.4	Hormonale Rezidivprophylaxe	73
2.4.1	Einteilung	62			
2.4.2	Diagnostik	63			
2.4.3	Therapie	63			
2.5	Pubertätsakne	66			

3 Störungen des Menstruationszyklus und ihre Therapie

3.1	Definition und Einteilung von Zyklusstörungen	75	3.2.16	Diagnostische Tests mit Hormo- nen	86
3.2	Methoden zur Diagnostik von Zyklusstörungen	78	3.3	Gewicht und Zyklusstörungen	98
3.2.1	Allgemeines	78	3.3.1	Übergewicht und Zyklusstörun- gen	98
3.2.2	Anamnese	78	3.3.2	Untergewicht und Zyklusstörun- gen	99
3.2.3	Allgemeine Untersuchung	78	3.4	Amenorrhö	99
3.2.4	Gynäkologische Untersuchung	80	3.4.1	Definition	99
3.2.5	Sonographie	80	3.4.2	Einteilung	100
3.2.6	Basaltemperatur	81	3.4.3	Primäre Amenorrhö	103
3.2.7	Vaginalzytologie	81	3.4.4	Sekundäre Amenorrhö	108
3.2.8	Funktionelle Zervixdiagnostik	83	3.5	Anovulatorischer Zyklus	120
3.2.9	Hysteroskopie	84	3.5.1	Definition	120
3.2.10	Endometriumbiopsie	84	3.5.2	Allgemeines	120
3.2.11	Laparoskopie	84	3.5.3	Diagnostik	121
3.2.12	Probelaaparotomie	85	3.5.4	Therapie	121
3.2.13	Magnetresonanztomographie (MRT)	85	3.6	Polyzystische Ovarien (PCO- Syndrom)	122
3.2.14	Chromosomale Geschlechts- bestimmung	85	3.6.1	Allgemeines	122
3.2.15	Hormonanalysen	85	3.6.2	Ätiologie	123

3.6.3	Diagnostik	125	3.9.2	Polymenorrhö	140
3.6.4	Therapie	126	3.9.3	Oligomenorrhö	141
3.7	Metrorrhagie, Dauerblutungen, azyklische Blutungen	129	3.10	Regeltypusstörungen	142
3.7.1	Allgemeines	129	3.10.1	Hypermenorrhö und Menorrhagie	143
3.7.2	Dysfunktionelle Blutung (Dys- hormonale Blutungsstörungen) bei Follikelpersistenz	129	3.10.2	Hypomenorrhö	144
3.8	Zusatzblutungen	135	3.11	Dysmenorrhö	145
3.8.1	Definition und Einteilung	135	3.11.1	Definition und Einteilung	145
3.8.2	Postmenstruelle Blutung	136	3.11.2	Allgemeines und Ursachen	146
3.8.3	Ovulationsblutung	137	3.11.3	Therapie	146
3.8.4	Prämenstruelle Blutung	138	3.12	Prämenstruelles Syndrom	147
3.9	Regeltempostörungen	139	3.12.1	Allgemeines	147
3.9.1	Definition	139	3.12.2	Ursachen	148
			3.12.3	Therapie	149

4 Funktionelle Sterilität

4.1	Definition und Einteilung	151	4.8.2	Behandlungsschemata	174
4.2	Funktionsdiagnostik	151	4.8.3	Behandlungserfolge	174
4.3	Behandlungsprinzipien	152	4.8.4	Nebenwirkungen	175
4.4	Antiöstrogene	153	4.9	Assistierte Reproduktionstechniken (ART)	175
4.4.1	Clomifen	153	4.9.1	Indikationen	176
4.5	Dydrogesteron (Retroprogesteron)	160	4.9.2	Beurteilung der Ovar-Reserve	176
4.6	Gonadotropine	161	4.9.3	Behandlung vor der Eizellgewinnung	177
4.6.1	Indikationen	161	4.9.4	Behandlungserfolge	183
4.6.2	Behandlungsschemata	161	4.9.5	Ektope Schwangerschaften	184
4.6.3	Therapiekontrolle	166	4.9.6	Überstimulierungssyndrom	184
4.6.4	Behandlungserfolge	166	4.9.7	Karzinomrisiko	184
4.6.5	Komplikationen	166	4.10	Corpus-luteum-Insuffizienz – Substitution mit Progesteron und Progesteronderivaten	185
4.6.6	HCG	169	4.11	Psychogene Sterilität	186
4.7	GnRH pulsatil	170	4.12	Ovarprotektion	186
4.8	Dopaminagonisten (Prolaktin-inhibitoren)	173			
4.8.1	Indikationen	173			

5 Therapeutische Beeinflussung normaler Zyklen

5.1	Grundlagen	188	5.2.3	Hinausschieben der Menstruation	189
5.2	Menstruationsverschiebung	188	5.3	Therapeutische Amenorrhö	191
5.2.1	Allgemeines	188	5.3.1	Sexualsteroidoide	191
5.2.2	Vorverlegung der Menstruation	188	5.3.2	GnRH-Agonisten	192

5.4	Hormonale Kontrazeption	193	5.4.12	Nebenwirkungen	224
5.4.1	Historische Entwicklung	193	5.4.13	Blutungsstörungen	227
5.4.2	Bewertungskriterien	194	5.4.14	Herz-Kreislauf-System	229
5.4.3	Formen der hormonalen Kontrazeption	196	5.4.15	Leber und Gallenblase	233
5.4.4	Wirkungsweise der Pille	206	5.4.16	Kohlenhydratstoffwechsel und Diabetes mellitus	233
5.4.5	Sicherheit	207	5.4.17	Gastrointestinaltrakt	235
5.4.6	Anwendung	209	5.4.18	Autoimmunerkrankungen	238
5.4.7	Präparateauswahl	210	5.4.19	Epilepsie	239
5.4.8	Verordnung	214	5.4.20	Tumorerkrankungen	240
5.4.9	Fertilität	223	5.4.21	Vorteile hormonaler Kontrazeptiva	243
5.4.10	Gravidität und Partus	223			
5.4.11	Wirkungsbeeinflussung durch Medikamente	224			

6 Hormontherapie bei gynäkologischen Erkrankungen

6.1	Mamma	245	6.4.6	Endometriumkarzinom	271
6.1.1	Mammahypoplasie	245	6.4.7	Adenokarzinom der Zervix . . .	274
6.1.2	Mammahyperplasie	247	6.5	Tube	274
6.1.3	Anisomastie	247	6.5.1	Adnexitis	274
6.1.4	Mastodynie	247	6.5.2	Tubenkarzinom	275
6.1.5	Mastopathie	248	6.6	Ovarialkarzinom	275
6.1.6	Mammakarzinom	250	6.7	Tumorkachexie	276
6.2	Vulva	262	6.8	Migräne	277
6.2.1	Pruritus-Vulva-Dystrophie-Syndrom	262	6.8.1	Definitionen	277
6.2.2	Vulvakarzinom	264	6.8.2	Menstruationsmigräne	277
6.3	Vagina	264	6.8.3	Migräne-Anfall	278
6.3.1	Kolpitis	264	6.8.4	Migräne und hormonale Kontrazeptiva	279
6.3.2	Vaginalkarzinom	264	6.8.5	Migräne in der Postmenopause	279
6.4	Uterus	265	6.9	Endometriose	280
6.4.1	Endometritis	265	6.9.1	Definition und Einteilung	280
6.4.2	Uterus myomatosus	266	6.9.2	Therapie	283
6.4.3	Proliferierendes Endometrium – Postmenopause	269	6.9.3	Chronische Unterbauchschmerzen	291
6.4.4	Komplexe Hyperplasie (Adenomatöse Hyperplasie)	269	6.10	Plastische Operationen	293
6.4.5	Endometriumablation	270	6.11	Urogynäkologie	295
			6.11.1	Allgemeines	295
			6.11.2	Therapie	296

7 Hormontherapie bei Differenzierungsstörungen

7.1	Geschlechtsbestimmung	300	7.5.4	Diagnose und Differentialdiagnose	309
7.2	Geschlechtsidentifizierung	300	7.5.5	Therapie	310
7.3	Gonadendysgenesien	300	7.6	Störungen der Androgenwirkung	312
7.3.1	Definition und Einteilung	300	7.6.1	Androgen-Insensitivity-Syndrom	312
7.3.2	Ullrich-Turner-Syndrom	301	7.6.2	Komplettes Androgen-Insensitivity-Syndrom	312
7.3.3	Swyer-Syndrom	304	7.6.3	Partielles Androgen-Insensitivity-Syndrom	315
7.3.4	XX-Gonadendysgenese (pure gonadal dysgenesis)	306	7.7	Androgenisierungsercheinungen	315
7.3.5	Gemischte Gonadendysgenese	307	7.7.1	Symptome	316
7.4	Intersexuelle Organbildungsfehler	308	7.7.2	Definitionen	318
7.5	Transsexualismus	309	7.7.3	Diagnostik	320
7.5.1	Definition	309	7.7.4	Therapie	321
7.5.2	Häufigkeit	309			
7.5.3	Ätiologie	309			

8 Klimakterium

8.1	Definitionen und Einteilung	327	8.3.9	Sexualität	349
8.2	Endokrine Veränderungen	328	8.3.10	Blutungsstörungen	351
8.3	Symptomatologie	332	8.3.11	Lebererkrankungen – Varia	352
8.3.1	Klimakterisches Syndrom (Menopausesyndrom)	332	8.4	Substitutionstherapie	353
8.3.2	Urogenitalsystem	333	8.4.1	Wirksamkeit, Nutzen und Therapiebewertung	355
8.3.3	Osteoporose	334	8.4.2	Risiken und Nebenwirkungen	356
8.3.4	Herz-Kreislauf-System	337	8.4.3	Karzinomrisiko	358
8.3.5	Metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus (Altersdiabetes)	342	8.4.4	Verlauf der Karzinom Erkrankung nach Hormonsubstitution	363
8.3.6	Zentrales Nervensystem	345	8.4.5	Hormonsubstitution nach behandeltem Mamma- und Genitalkarzinom	364
8.3.7	Haut und Schleimhäute	347	8.4.6	Behandlungsempfehlungen	366
8.3.8	Gewichtsveränderungen	349			

9 Hormonale Diagnostik und Therapie in der Frühschwangerschaft und im Wochenbett

9.1	Hormonaler Schwangerschaftstest	390	9.2.4	Therapie	391
9.2	Abortus imminens	390	9.3	Abortus habitus	392
9.2.1	Definition	390	9.4	Drohende Frühgeburt	392
9.2.2	Ursachen	390	9.5	Hypogalaktie	392
9.2.3	Diagnostik	390	9.6	Polygalaktie	393
			9.7	Galaktostase (Milchstau)	394

9.8	Laktationshemmung und Laktationsunterdrückung	394	9.9	Mastitis puerperalis	397
9.8.1	Allgemeines	394	9.10	Mastitis nonpuerperalis	398
9.8.2	Therapie	395	9.11	Depression im Wochenbett . . .	398

Weiterführende Literatur	400
--------------------------	-----

Sachregister	401
--------------	-----

1 Allgemeine Grundlagen der Endokrinologie

1.1 Definitionen

Hormone sind im Organismus gebildete organische Substanzen (biogene Amine, Peptide, Steroide), die in kleinsten Mengen auf Syntheseleistungen, Stoffwechsel, Organfunktionen sowie Wachstums- und Zellteilungsraten anregend wirksam sind (= hormao). Sie steuern oder regeln am Orte ihrer Entstehung (autokrin, parakrin) und in den Zielorganen nach Transport über den Blutweg (endokrin) adaptive Lebensvorgänge. Bei der *Steuerung* ist der gesteuerte Vorgang das Endglied einer Wirkungskette; es gibt keine Rückkopplung (Beispiel: Östrogen – Endometrium). Bei der *Regelung* handelt es sich um ein in allen Gliedern rückgekoppeltes Kreissystem (Beispiel: Gonadostat: Hypothalamus – HVL – Ovar).

Endokrinologie ist die Lehre von Hormonen, ihrer Bildung, Regelung, Absonderung, Verteilung, ihrer Struktur, ihrem Transport, ihrer Wirkungsart und Wirkungsweise, vorwiegend über Rezeptoren, aber auch nicht rezeptorvermittelt an Zielorganen und deren Zellen sowie ihrer Verstoffwechselung und Ausscheidung.

Eine *autokrine Funktion* besteht, wenn das Produkt einer Zelle an derselben Zelle über Rezeptoren eine Wirkung entfaltet.

Eine *parakrine Funktion* liegt vor, wenn in einer endokrinen Zelle ein Hormon synthetisiert und sezerniert wird, das an einer benachbarten Zelle eine rezeptorvermittelte spezifische Wirkung unter Umgehung des Blutkreislaufes auslöst. Die *neurokrine Funktion* stellt eine Sonderform der parakrinen Funktion dar, indem ein Hormon in einem Neuron synthetisiert und in den extrazel-

lulären Raum sezerniert wird, um danach an benachbarten Zellen rezeptorvermittelt zu wirken.

Bei der *neuroendokrinen Funktion* erfolgt die Synthese des Hormons in einem Neuron. Das Hormon wird in den extrazellulären Raum sezerniert und gelangt über den Blutkreislauf oder Liquor an entfernte Zellen, um dort eine rezeptorvermittelte spezifische Wirkung zu entfalten (z. B. GnRH).

Eine *Neurotransmitterfunktion* liegt vor, wenn ein Hormon in einem Neuron synthetisiert sowie am Nervenende sezerniert wird, um nach Überwindung der Synapse an benachbarten Neuronen eine spezifische, rezeptorvermittelte Wirkung zu entfalten.

Das endokrine System ist nach allen Seiten abgesichert, um die Gewebe- und Organfunktionen zu gewährleisten. Diese Absicherung des Systems – Redundanz genannt – erfolgt über parallele Informationssysteme sowie durch lokal gebildete Substanzen wie Wachstumsfaktoren, Zytokine, aber auch durch für sich unwirksame Untereinheiten der Hormone, Isohormone und Isoenzyme.

Der Redundanz steht das Rauschen gegenüber. Darunter versteht man die Anfälligkeit des endokrinen Systems vom Signalgeber bis zum Empfänger, dem Erfolgsorgan. Rauschen kann durch Bindungsproteine, Enzyme, Verdünnungseffekte, Resorptionsstörungen, aber auch Fehlernährung sowie zahlreiche andere endo- und exogene Faktoren ausgelöst werden.

Die Hormonwirkungen werden in Abhängigkeit von ihrer Löslichkeit, wasser- oder fettlöslich,

Tabelle 1.1 Charakteristik der Informationssysteme

	Endokrin	Auto-/Parakrin	Synapsen	Neurotransmitter
Weg	lang	kurz	sehr kurz	sehr kurz
Rauschen	viel	wenig	sehr wenig	kein
Redundanz	viel	wenig	wenig	keine
Moleküle	komplexe	einfache	sehr einfache	sehr einfache
Information	langsam	mäßig schnell	schnell	sehr schnell

über membranständige Rezeptoren und Second messengers (sekundäre Botenstoffe) oder Zellrezeptoren, die sich in loser Bindung im Gleichgewicht zwischen Zellplasma und Zellkern befinden, über Transformation (Übergang des Rezeptors in seine aktive Form durch das spezifische Hormon), Translokation (Zellkerntransfer), Transkription (Übertragung der in der DNA gespeicherten genetischen Information in RNA) und Translation (Übertragung der genetischen Information einer Messenger-RNA in eine Polypeptidkette) ausgelöst. Neben dieser genomisch vermittelten Wirkung können Hormone direkte, nicht genomische Wirkungen entfalten.

Die *klinische Endokrinologie* ist die Lehre von den Funktionsstörungen und Krankheiten, die bedingt sind durch Fehlbildungen oder Erkrankungen hormonbildender Gewebe, ferner durch Mangel, Überschuss oder ein Ungleichgewicht der Hormone, ihrer Regelsysteme oder ihres Stoffwechsels und schließlich durch anomales Ansprechen der Zielorgane. Zur klinischen Endokrinologie gehört auch die Kenntnis der Folgen einer Entfernung endokriner Drüsen und der Möglichkeiten, diese Folgen zu beseitigen.

Unter *Hormontherapie* versteht man die Beseitigung von Abweichungen im normalerweise har-

monischen endokrinen System, also den hormonbildenden Drüsen in neuroendokrinen und anderen Geweben einschließlich der Zielorgane, und zwar die Beseitigung auf funktionellem, d. h. nicht operativem Wege. Hormontherapie kann symptomatisch oder (selten) ätiologisch-kurativ ausgerichtet sein. Ihre Anwendung schließt die notwendigen Kenntnisse über Hormone und deren artifizielle Varianten, über Verfügbarkeit von Präparaten, therapeutische Maßnahmen und Anwendungsarten unter Nutzung der physiologischen Regelvorgänge ein. Ziel der Hormontherapie ist immer die Herstellung der von der Natur vorgegebenen oder vom Menschen gewünschten Ordnung.

Die *gynäkologische Endokrinologie* befasst sich ausschließlich mit dem weiblichen Sexualendokrinium in den verschiedenen Lebensaltern und mit seinen Störungen sowie mit dem Höhepunkt der hormonalen Leistung des Organismus der Frau, der Schwangerschaft (*Reproduktionsendokrinologie*). Die Behandlung mit Gonadotropin-Releasing-Hormonen, Gonadotropinen und Sexualsteroiden sowie einigen artifiziellen hormonwirksamen Stoffen ist die *gynäkologische Hormontherapie*.

1.2 Hypothalamus, Hypophysenvorderlappen, Ovarien (Gonadostat)

Die Kenntnis der physiologischen Regelung der Ovarialfunktion, eingeschlossen das Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-System, ist eine notwendige Voraussetzung für die Anwendung der Hormontherapie. Diese beeinflusst das Regelsystem und die Zielorgane und macht sich bei manchen Indikationen die natürlichen Regelvorgänge zunutze.

Obwohl das gesamte Regelsystem als funktionelle Einheit anzusehen ist, dient es dem Verständnis, die Zentren einzeln, allerdings unter Beachtung ihrer funktionellen, auf kybernetischen Prinzipien beruhenden Verknüpfungen, darzustellen. Regler ist das Zentralnervensystem mit dem Hypophysenvorderlappen, wobei das Ovar als menstruelle Uhr sowohl im 28- als auch 70-/84-tägigen Rhythmus wirksam wird. Das geregelte System sind die Gonaden. Regelgröße ist die Höhe der Hormonkonzentration im Blut und in Geweben. Von ihr wird die spezifische Reaktion am Endorgan oder in der Zelle gesteuert.

In diesem komplizierten endokrinen System mit auto- und parakrinen Prozessen spielen das Opioidsystem, serotoninerge Wege, GnRH, FSH, LH, Inhibin A + B, Aktivin, Follistatin, Prolaktin, Sexualsteroiden (Östrogene, Progesteron, Androgene) ebenso wie wachstumsfördernde Peptide, differenzierende und inhibierende Substanzen als regulierende Größen eine wesentliche Rolle.

1.2.1 Hypothalamus

Der Hypothalamus ist Teil des Diencephalons. Er liegt unterhalb des dritten Ventrikels, den er teilweise lateral begrenzt. Der Hypothalamus reagiert auf periphere und zentralnervöse Informationen und vermittelt seine Einflüsse über Neurohormone und Neurotransmitter. Die Neurohormone (Freisetzungs- und Inhibierungshor-

mone) werden in peptidergen Neuralzellen des Hypothalamus gebildet und gelangen ebenso wie die Neurotransmitter über die Pfortadergefäße bzw. die Axone zur Hypophyse, wo sie regulativ wirksam werden. Allerdings ist die endokrine Funktion des zentralen Reglers, die zur Ovulation führt, von der Steroid-Rückkopplung auf den Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen in der autokrinen und parakrinen Regulation in der Hypophyse durch wachstumsfördernde Peptide wie EGF (epidermal growth factor), IGF (insulin like growth factor) u. a. und der intrazellulären Signalvermittlung (Dazylglyzerol, Calcium, Phospholipide) der Gonadotropinsekretion abhängig. Innerhalb des Hypothalamus ist der Nucleus suprachiasmaticus im Sinne einer inneren Uhr für die zirkadiane Rhythmik mit verantwortlich. Der 24-Stunden-Rhythmus erfährt in Abhängigkeit des Wechsels von Hell zu Dunkel eine Neueinstellung. Lichtreize in den ersten 2–3 Stunden nach Einbruch der Dunkelheit bewirken über Glutamat eine Zurückstellung der „Uhr“; Lichteinflüsse in den letzten Nachtstunden stellen die „Uhr“ vor. Das PACAP (pituitary adenylyl cyclase activating peptide) wirkt dabei modulierend und hemmt u. a. die zu starke Glutamatwirkung. Das hypothalamische Hormon, das die Gonadotropinfreisetzung bewirkt, wird als Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) bezeichnet.

Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)

GnRH ist ein Dekapeptid, das beim Menschen vor allem von Nervenzellen im Bereich des Nucleus arcuatus sowie des Organum vasculosum der Lamina terminalis des Hypothalamus produziert wird. GnRH stimuliert sowohl die LH- als auch die FSH-Sekretion (Tab. 1.2). Die wechselnden Muster der LH- und FSH-Konzentrationen im Plasma beruhen wahrscheinlich auf einer unterschiedlichen Beeinflussung der Syn-

Tabelle 1.2 Biochemische und physikalische Eigenschaften der Peptidhormone und hormonbindenden Proteine

Substanz		Stoffgruppe	Molgewicht	Halbwertszeit
CRH	adrenokortikotropes-Releasing-Hormon (Corticotropin)	Polypeptid	4 757	4–9 Minuten
GHRH	Wachstumshormon-Releasing-Hormon (Somatotropin)	Polypeptid	5 039	7–8 Minuten
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon (LHRH)	Deka-peptid	1 242 (Acetat)	2–4 (10) Minuten
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon	Tripeptid	482 (Acetat)	5 Minuten
PIF	Prolaktin-inhibierender Faktor	Dopamin?		
LH	luteinisierendes Hormon	Glykoprotein	26 000	20 Minuten
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon	Glykoprotein	32 000	40 Minuten
PRL	Prolaktin	Protein	22 500	10 Minuten
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon	Glykoprotein	28 000	60 Minuten
ACTH	adrenokortikotropes Hormon	Polypeptid	4 500	20–100 Minuten
Inhibin A+B		Glykoproteine		
hCG	humanes Choriongonadotropin	Glykoprotein	40 000	16 Stunden
HPL	humanes plazentares Laktogen	Polypeptid	21 600	9–15 Minuten
SP ₁	schwangerschaftsspezifische Proteinfraction 1	Glykoprotein	90 000	30 Stunden
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin	Glykoprotein	52 000	3–4 Tage
CBG	Kortisol-bindendes Globulin (Transcortin)	Glykoprotein	52 000	5 Tage
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin	Glykoprotein	57 000	3 Tage
T ₄	Thyroxin	Aminosäure	778	1 Minute
T ₃	Trijodthyronin	Aminosäure	651	1 Minute

these und Sekretion für diese beiden Gonadotropine durch GnRH und die Steroide. Die Biosynthese von GnRH erfolgt über ein Präkursorprotein (Prä-Pro-GnRH mit 92 Aminosäuren). Einer Signalsequenz von 23 Aminosäuren schließt sich das Dekapeptid an, dem ein GnRH-assoziiertes Peptid (GAP) aus 56 Aminosäuren folgt. GAP stimuliert die Gonadotropinsekretion und hemmt die basale Prolaktinsekretion.

GnRH kann auch die Synthese seines eigenen Rezeptors steuern. Dieser Vorgang wird durch

Aktivin stimuliert und durch Inhibin unterbrochen.

GnRH hat eine Halbwertszeit von 2–4 Min. Seine Sekretion vollzieht sich in periodischen Schüben (pulsatil), die über den neuronalen GnRH-Pulsgenerator im Nucleus arcuatus geregelt wird. Der Nachweis von LH-Pulsen dient als Indikator für die pulsatile GnRH-Sekretion. Beim Rhesusaffen weist das charakteristische Sekretionsmuster eine Periodizität von 60 Minuten (circhoral) auf. Beim Menschen gibt es in

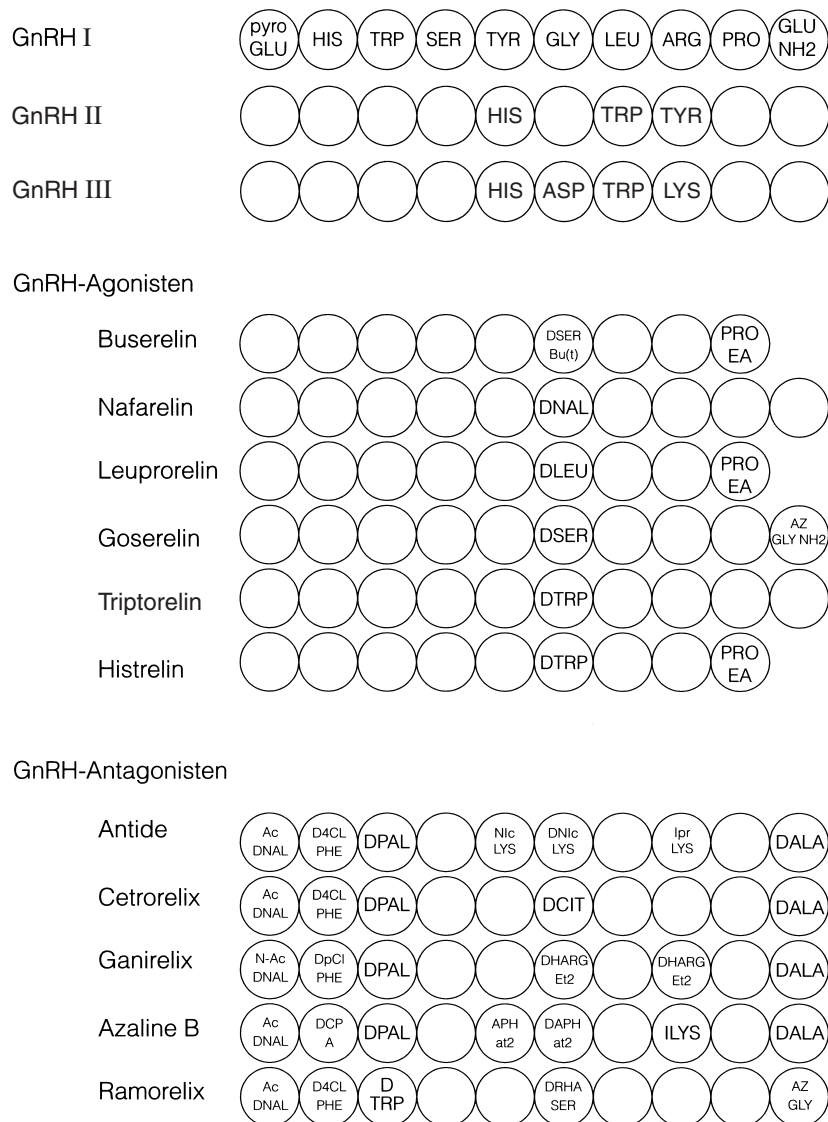


Abb. 1.1 Aminosäuresequenzen von GnRH, GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonisten

Abhängigkeit von der Phase des Menstruationszyklus Schwankungen von 90 min Abstand in der Follikelphase, bis zu 100–200 min in der Corpus-luteum-Phase. Die Frequenz der pulsati-
len LH-Sekretion ist nachts geringer als am Tag und in der Follikelphase höher als während der

Corpus-luteum-Phase. Die Ausschlagshöhe des Pulses (Amplitude) ist in der Follikelphase niedrig, in der Lutealphase hoch.

Vier unterschiedliche GnRHs und ein GnRH-Rezeptor sind von verschiedenen Säugern be-

Tabelle 1.3 Eigenschaften der GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonisten

Eigenschaften	GnRH-Agonist	GnRH-Antagonist
Halbwertszeit	verlängert (60–80 Minuten)	lang
Wirkung	langsam Downregulation der hypophysären Rezeptoren für GnRH, primär Rezeptoraktivierung und FSH/LH-Freisetzung (Flare-up)	sofort kompetitive Hemmung der Bindung von GnRH an den Rezeptor, keine Rezeptoraktivierung und Gonadotropinfreisetzung
	Unterdrückung des LH-Gipfels, ohne tonische LH-Sekretion komplett zu inhibieren	Selektive Unterdrückung des LH-Anstiegs
Rückkehr	langsam	schnell, unmittelbar reversibel

kennt, während 13 GnRHs und zahlreiche GnRH-Rezeptoren bei den verschiedensten Wirbeltieren identifiziert werden konnten (Neill, 2002). Von den Isoformen, GnRH I bis GnRH III, ist bekannt, dass sie sowohl beim Menschen als auch bei Wirbeltieren über neuromodulatorische Funktionen die Reproduktion ermöglichen und beeinflussen. Die GnRH-II-Synthese erfolgt beim Menschen ebenfalls im Hypothalamus. GnRH II kann die LH-Ausschüttung über den GnRH-I-Rezeptor stimulieren (Desmore u. Urbanski, 2003). In der frühen und mittleren Sekretionsphase (Transformationsphase) erfolgt die Expression von GnRH II sowohl aus dem Stroma als auch aus den Drüsen des Endometriums. GnRH II wird eine bedeutende Rolle bei der Implantation des Embryos beim Menschen zugeschrieben (Cheon et al., 2001).

Im Rahmen der Analyse der Wirkprinzipien von GnRH wurde durch Veränderung der Aminosäuren im Dekapeptid eine Vielzahl von GnRH-Analoga (Abb. 1.1) synthetisiert und geprüft, die agonistische oder antagonistische Wirkungen entfalteten. Agonisten und Antagonisten besitzen im Vergleich zum GnRH eine höhere Rezeptoraffinität und aufgrund einer verzögerten Metabolisierung eine erhöhte biologische Wirkung (Tab. 1.3).

Die GnRH-Agonisten führen initial zu einer verstärkten Gonadotropinsekretion (*Flare-up-Ef-*

fekt), der eine starke Suppression der Gonadotropine über ein Herunterregulieren der Rezeptoren (*Downregulation*) und sekundär der ovariellen Steroide folgt. Nach der Applikation von GnRH-Agonisten ist die Hypophyse 14 Tage refraktär. Die GnRH-Antagonisten haben den Vorteil, dass sie über eine kompetitive Hemmung am Rezeptor sofort die Gonadotropine und damit auch die ovariellen Steroide hemmen. Trotz Rezeptorblockade bleibt die Ansprechbarkeit der Hypophyse erhalten. Die GnRH-Antagonisten erreichen in wenigen Stunden ihre volle Wirkung.

Neurotransmitter

Die Produktion und Sekretion von GnRH erfolgt unter dem Einfluss von Neurotransmittern. Zu ihnen gehören die katecholaminergen Substanzen Noradrenalin und Dopamin sowie die indolaminergen Substanzen Serotonin und Melatonin, außerdem das Acetylcholin, das Histamin, die γ -Aminobuttersäure (GABA), Katecholöstrogene sowie Neuropeptid Y, Substanz P, Neurotensin, Proopiomelanocortin und das vasodilatierende Peptid. Unabhängig von den Steroidhormonen können die genannten Substanzen die GnRH-Neurone beeinflussen. Die adrenergen Substanzen wirken stimulierend, die cholin- und dopaminergen hemmend auf die GnRH-Biosynthese. Die endogenen opioiden Peptide

(Endorphine, Enkephaline) hemmen die Gonadotropinfreisetzung durch Suppression der hypothalamischen GnRH-Freisetzung. Die hypothysäre GnRH-Antwort wird durch endogene Opioide nicht beeinflusst. Steroide modifizieren die Opioidaktivität. Allerdings scheint die negative Rückkopplung durch endogene Opioide vermittelt zu werden. Die endogenen Opioide beeinflussen ihrerseits das Katecholaminsystem.

Prolaktin-Release

Die Prolaktinsekretion wird ebenfalls durch das ZNS kontrolliert. Neben fördernden Einflüssen werden vor allem hemmende Substanzen bei der Prolaktinsekretion wirksam. Der wichtigste hypothalamische hemmende Neurotransmitter ist dabei das Dopamin. Außerdem wird die Prolaktinhemmung unabhängig vom Dopamin durch die GABA gehemmt. Ähnlich werden Acetylcholin, der Nerven-Wachstumsfaktor (NGF) und das GnRH-assoziierte Protein (GAP) wirksam, während GnRH die Prolaktinsekretion fördert. Somatostatin unterdrückt dagegen weniger die basale Prolaktinbildung als vielmehr die Spitzen.

Das Prolaktin-Releasing-Hormon (PRH, PrRP) stimuliert die hypophysäre Prolaktinsekretion und entfaltet noch andere Wirkungen: Es hemmt den Appetit, stimuliert den sympathischen Tonus und aktiviert die Sekretion der Stresshormone (Samson u. Taylor, 2006). Unter physiologischen Bedingungen kann Prolaktin aber auch durch TRH, Serotonin, Histamin, Oxytocin, Angiotensin II u. a. Peptide freigesetzt werden.

Zu den körpereigenen, hypothalamischen Prolaktin-freisetzenden Substanzen mit physiologischer Bedeutung gehören: TRH, GnRH, Serotonin, Insulin, Endothelin₁, endogene Opiate, Histamin, Oxytocin, Angiotensin II und zahlreiche andere Peptide (VIP = vasointestinales Peptid). Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) und der medikamentöse Dopaminantagonist Metoclopramid üben eine starke Prolaktin-freisetzende Wirkung aus. Beide Substanzen werden in Tests eingesetzt, dieselben dienen zur Erfassung der

latenten Hyperprolaktinämie (normale Tageswerte, erhöhte Nachtwerte). Eine Prolaktinerhöhung wird auch bewirkt durch physischen (z. B. Operation) und psychischen Stress, körperliche Arbeit, Schlaf, Östrogene und zahlreiche Pharmaka wie z. B. Phenothiazine, Butyrophenone, Reserpin und Opiate. Es ist daher bei Hyperprolaktinämien, Anovulation, Corpus-luteum-Insuffizienz und Zyklusstörungen, insbesondere solchen mit begleitender Galaktorrhö, nach den oben genannten Medikamenten und Einflussfaktoren zu fragen.

1.2.2 Hypophysenvorderlappen (HVL)

In der Hypophyse, die sich am Schädelboden in der Sella turcica befindet, nimmt der Hypophysenvorderlappen 75 % der Gesamthypophyse ein. Die 6 bekannten HVL-Hormone werden in 5 Zelltypen gebildet. Beide Gonadotropine, Folitropin (FSH) und Lutropin (LH), werden von den gonadotropen Zellen synthetisiert. GnRH wirkt stimulierend auf diese gonadotropen Zellen des HVL und induziert Synthese, Speicherung und Sekretion von FSH und LH. Diese Hormone werden infolge der pulsatischen GnRH-Sekretion vom HVL ebenfalls pulsatil sezerniert. Die hypophysären Pulse erfolgen während der Follikelphase, gleich wie die hypothalamischen, jeweils im Abstand von etwa 90 Minuten. In der Corpus-luteum-Phase werden die Abstände zwischen den Pulsen länger (4–6 Stunden), die Amplituden höher.

Gonadotropine

Die zyklusgerechte Freisetzung der Gonadotropine wird auf dem Niveau des HVL weitgehend durch die ovariellen Steroidhormone, das Aktivin (FSH-stimulierend), Follistatin (bindet Aktivin) und das Inhibin (FSH-hemmend) moduliert. FSH und LH sind Glykoproteine mit einem Kohlenhydratanteil von ca. 25 % und einem Molekulargewicht von ca. 30 000 Dalton. Das Molekül besteht aus zwei nichtidentischen Un-

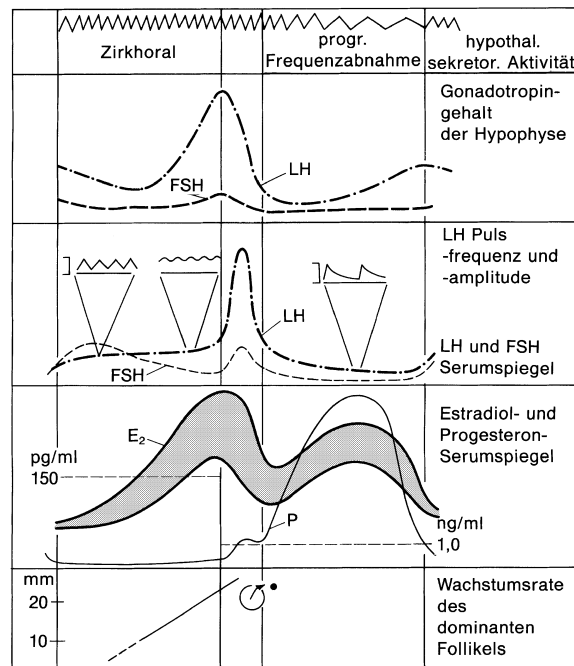


Abb. 1.2 Schematische Darstellung des Verhaltens hormonaler Parameter der hypothalamo-hypophysär-ovariellen Achse sowie das Wachstum des dominanten Follikels während des menstruellen Zyklus nach Leydencker u. Wildt (1988)

tereinheiten (α - und β -Untereinheit). Die α -Untereinheit umfasst 89 Aminosäuren. Sie ist als Grundbestandteil der Glykoproteinhormone LH, FSH, TSH und hCG austauschbar. Im Gegensatz dazu unterscheiden sich die β -Untereinheiten dieser Hormone in der Zahl und Sequenz der Aminosäuren. Die β -Untereinheiten bewirken die Hormonspezifität, auch die von FSH und LH. Die β -Untereinheit enthält 115 Aminosäuren. Die α - und β -Untereinheiten haben für sich alleine keine nennenswerte biologische Aktivität, allerdings wird von der Anzahl der biosynthetisierten β -Untereinheiten die Produktionsmenge des Hormons bestimmt. Rezeptorbindende Bezirke an der Empfängerzelle werden erst nach der Bildung eines α - β -Komplexes ausgebildet.

Die FSH-Kurve im Blut und Harn zeigt am Anfang des Zyklus einen kurzen und geringen An-

stieg, fällt danach kurzzeitig ab und steigt dann zur Zyklusmitte hin an, mit einer kleineren Spitze zur Zeit der Ovulation. LH steigt bis kurz vor der Zyklusmitte flach und langsam, kurz vor der Ovulation steil und hoch an. Dieser präovulatorische Gipfel des LH ist durch den vorausgegangenen Anstieg des vom reifenden dominanten Follikel sezernierten Estradiol bedingt (positive Rückkopplung). Nach der Ovulation sinken FSH und LH auf das Niveau vor der Ovulation ab. Nur LH kann einen kleinen, kurzen Anstieg in der Mitte der Lutealphase zeigen (Abb. 1.2). LH und FSH bewirken gemeinsam die Follikelreifung. LH induziert die Ovulation und die Bildung des Corpus luteum. Das Verhältnis LH/FSH liegt normalerweise bei 1 oder etwas höher.

FSH steigt prämenstruell wieder an, um die Reifung der Follikelgeneration und die Selektion des dominanten Follikels für den nächsten Zyklus zu fördern.

lus zu bewirken. Ungeklärt ist bisher, wie dieser Anstieg ausgelöst wird. Wahrscheinlich kommt es dazu nur immer dann, wenn das Signal von einer biologischen Gravidität ausbleibt.

FSH bewirkt am Ovar die Bildung von Aktivin, TGF- β , Inhibin und Follistatin. In einem Feedback wirken Aktivin und TGF- β auf die Hypophyse stimulierend, dagegen Inhibin und Follistatin hemmend.

Prolaktin

Prolaktin (Prl) ist ein reines Proteohormon, das sich aus 199 Aminosäuren mit einer großen und zwei kleinen Disulfidbrücken zusammensetzt und in mehreren Isoformen vorkommt. Das native Prl (little Prl) hat ein Molekulargewicht (MG) von 23 kDa, glykosiliertes Prl (g Prl) weist ein MG von 25 kDa auf und big Prl (b Prl) hat ein MG zwischen 50 und 60 kDa. Big-big Prl (bb Prl) kommt auf ein MG von > 100 kDa und ultra big Prl (ub Prl) schließlich weist ein MG von 150–170 kDa oder mehr auf. Makroprolaktin entsteht durch die Aggregation von Prolaktinmolekülen zu bb Prl oder ub Prl. Makroprolaktin ist biologisch wesentlich weniger aktiv oder sogar inaktiv. Allerdings kann es eine Hyperprolaktinämie bei meist asymptomatischen Frauen vortäuschen. Durch erneute Laboruntersuchung mit Bestimmung der Makroprolaktine sollten überflüssige MRT-Kontrollen vermieden werden.

Prolaktin wird in den laktotrophen azidophilen Zellen des HVL gebildet. Im Unterschied zu den anderen Hormonen des HVL steht es unter einer vorwiegend inhibitorischen Kontrolle. Die Freisetzung wird durch einen hypothalamischen Prolaktin-inhibierenden Faktor (PIF), das Dopamin und stimulierendes Prl-Releasing-Hormon (PRH) geregelt. Wird der PIF gehemmt, z. B. durch ansteigende Östrogenspiegel, so nimmt die Prolaktinsekretion zu. Dementsprechend steigt der Prolaktinspiegel im Zyklus mit dem Anstieg der Östrogenkurve leicht an. Die Prolaktinsekretion erfolgt ebenfalls pulsatil und

zeigt eine eindeutige Tag-Nacht- bzw. Wach-Schlaf-Rhythmik mit höheren Nacht- und Schlafwerten. Bei seelischer Belastung und körperlicher Anstrengung, nach Mahlzeiten, dem Orgasmus sowie unter bestimmten Medikamenten steigt der Plasmaspiegel an.

Prolaktin übt zahlreiche biologische Wirkungen aus, wie beispielsweise die Retention von Phosphor, Kalium und Stickstoff. Bei Säugern und Menschen wirkt Prolaktin mammotrop. Wichtigste Funktionen sind die Entwicklung und Differenzierung der Milchdrüse (in Kombination mit Östrogenen, Progesteron, Insulin und Kortisol) und die Anregung der Galaktopoese. Hohe Konzentrationen von Prolaktin üben eine hemmende Wirkung auf die Steroidbiogenese der Ovarien aus, und zwar vorwiegend über eine Beeinflussung der hypophysären Gonadotropinproduktion und -sekretion. Der pulsatile Rhythmus von FSH und besonders von LH wird unter gleichzeitiger Abflachung der Amplitude verlangsamt und hört in schweren Fällen schließlich ganz auf. Hyperprolaktinämie kann daher Corpus-luteum-Insuffizienz, Anovulation, Oligomenorrhö, Amenorrhö, Sterilität und Galaktorrhö bedingen.

1.2.3 Ovarien – Ovarialfunktion

Die Ovarien sind Zielorgane für FSH, LH und Prolaktin (Abb. 1.3). Aufgabe der zyklischen

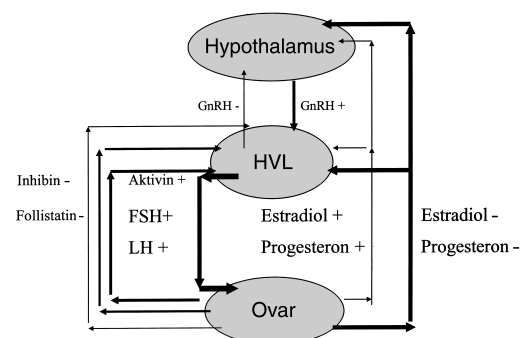


Abb. 1.3 Zyklus – Feed back Mechanismen

Ovarialfunktion ist die Bereitstellung und Freisetzung einer zur Befruchtung geeigneten Eizelle und durch die vom Ovar gebildeten Hormone die Vorbereitung des Organismus auf eine mögliche Schwangerschaft. Die Oozyten des Ovars befinden sich in den Primordialfollikeln im Stadium der meiotischen Prophase. Sie sind umgeben von einer einzelligen Lage, der Granulosazellschicht. Von den ungefähr 7 Millionen Oozyten im menschlichen fetalen Ovar werden nur 475 letztendlich ovulieren. Beim Menschen dauert die Entwicklung von einem primordialen Follikel in einen dominanten ungefähr 10–12 Wochen. Etwa 3 Monate vor jeder Ovulation werden ca. 300 Follikel für das Wachstum und die Entwicklung rekrutiert. Diese initiale Rekrutierung, die anfängliche Follikelreifung bis hin zum Antrum und die frühe Replikation der Granulosazellen kann unabhängig von Gonadotropinen erfolgen. Das anfängliche Follikelwachstum geschieht durch intraovarielle Regulationen, in Abhängigkeit vom Wachstumshormon, Insulin und von Wachstumsfaktoren. 30 Follikel sind in der Lage, gonadotropinabhängig zu werden, und konkurrieren um die Dominanz, und nur einer wird am Ende die Ovulation erreichen (Lunenfeld u. Insler, 1993). Am Ende der Cor-

pus-luteum-Phase des vorangegangenen Zyklus kommt es zur Rekrutierung dieser Kohorte von 30 Follikeln für den folgenden Zyklus, welche relativ gleichmäßig heranwachsen. In der frühen Follikelphase vergrößert sich die Oozyte und wird jetzt von der Zona pellucida umhüllt. Das umgebende Stroma entwickelt sich zur Thekasschicht. In dieser frühen Follikelphase beginnt die Wirksamkeit von FSH und LH. Granulosa- und Thekazellen erlangen jetzt die Fähigkeit, Hormone zu bilden (Abb. 1.4). Etwa am 5.–6. Zyklustag kommt es zur Selektion des zur Ovulation gelangenden Follikels, der danach durch eine hohe Empfindlichkeit auf FSH charakterisiert ist. In der Gonadotropin-abhängigen Phase ist eine spezifische Frequenz und Amplitude von GnRH-Pulsen notwendig, um das richtige Gonadotropinmilieu sicherzustellen. Die Selektion des dominanten Follikels ist etwa am 8. Zyklustag abgeschlossen. FSH und das im Follikel zunehmend gebildete Estradiol führen synergistisch zu einem Anstieg der FSH-Rezeptoren im Follikelgewebe, insbesondere in den Granulosazellen. FSH bindet fast ausschließlich am N-terminalen extrazellulären Segment des „siebenarmigen“ Transmembranrezeptors der Granulosazellen, um deren Multiplikation auszulösen und

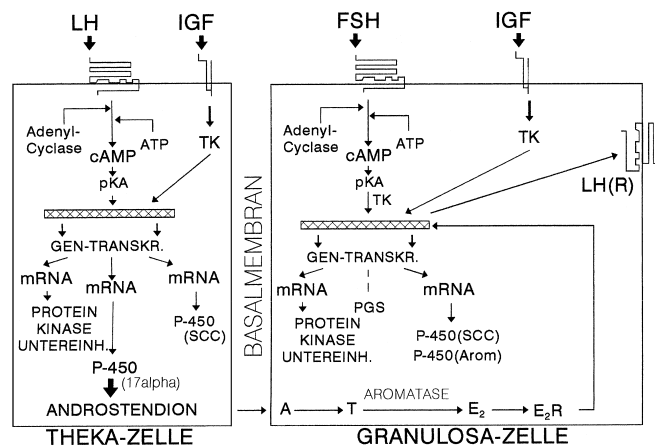


Abb. 1.4 Modell der zellulären Signaltransduktion der verschiedenen Wege für die Östrogensynthese. FSH und LH binden spezifisch an den Granulosazellen und können die Aromataseaktivität induzieren (mit freundlicher Genehmigung von B. Lunenfeld, Fertilität 10, 1994, 199–207)

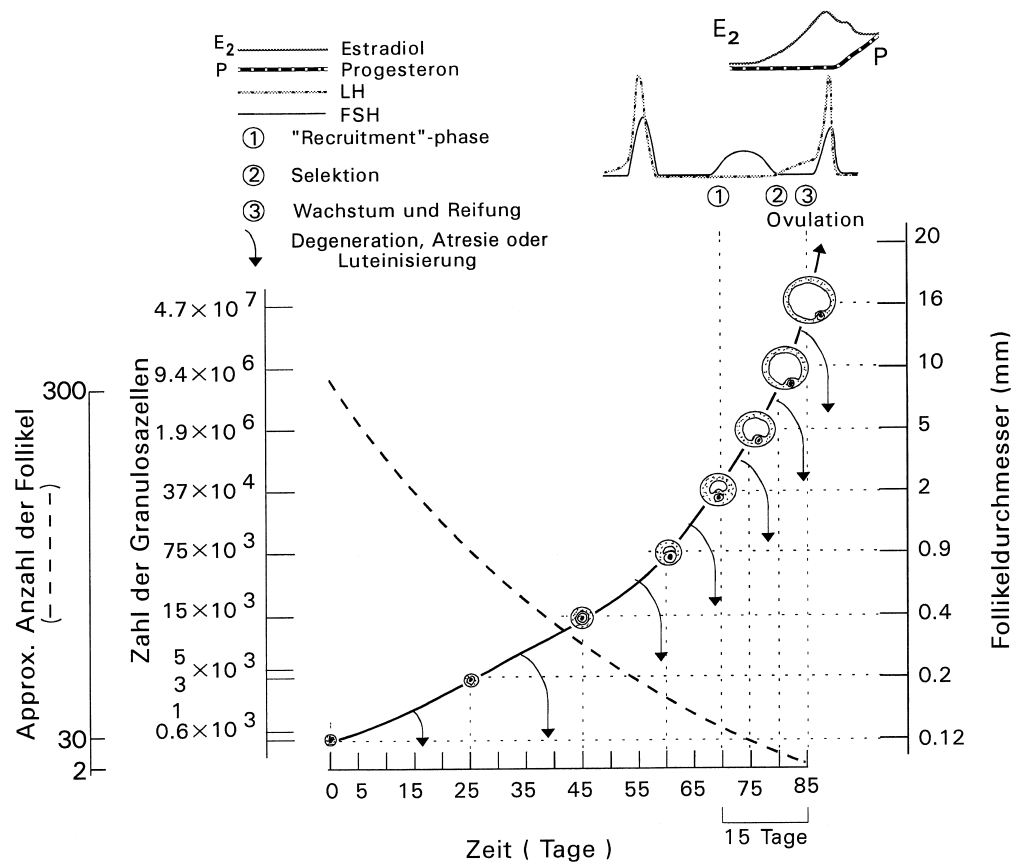


Abb. 1.5 Schicksal des Follikels von der Rekrutierung bis zur Ovulation (mit freundlicher Genehmigung von B. Lunenfeld, *Fertilität*, 10, 1994, 199–207)

die durch das c-AMP modulierten chemischen Prozesse zu stimulieren. Gleichzeitig induziert FSH die Aromatisierung der in der Theca folliculi unter LH-Wirkung gebildeten Androgene, die nach Übergang in die Granulosazellen zu Östrogenen aromatisiert werden. Je höher der Quotient von Estradiol zu Androgenen im Follikel ist, desto besser ist das Milieu für das Follikelwachstum und die Entwicklung der Oozyte geeignet. Gleichzeitig stellt diese Konstellation einen Schutzmechanismus gegenüber den Begleitfollikeln dar, die sich unter Androgeneinfluss zurückbilden. Androgene hemmen die Gra-

nulosazell-Aromatase und fördern dadurch zusätzlich die Atresie der Begleitfollikel (Abb. 1.5).

Das Schicksal eines Follikels hängt von seinem Schwellenwert für FSH und den Grad der Androgenität innerhalb des Follikels ab (Abb. 1.6) (Lunenfeld, 1994)

Ovulation

Der dominante Follikel bindet hohe Mengen von FSH und bildet auf diese Weise während der späten Follikelphase rasch zunehmend größere Mengen von Estradiol, die über das negative

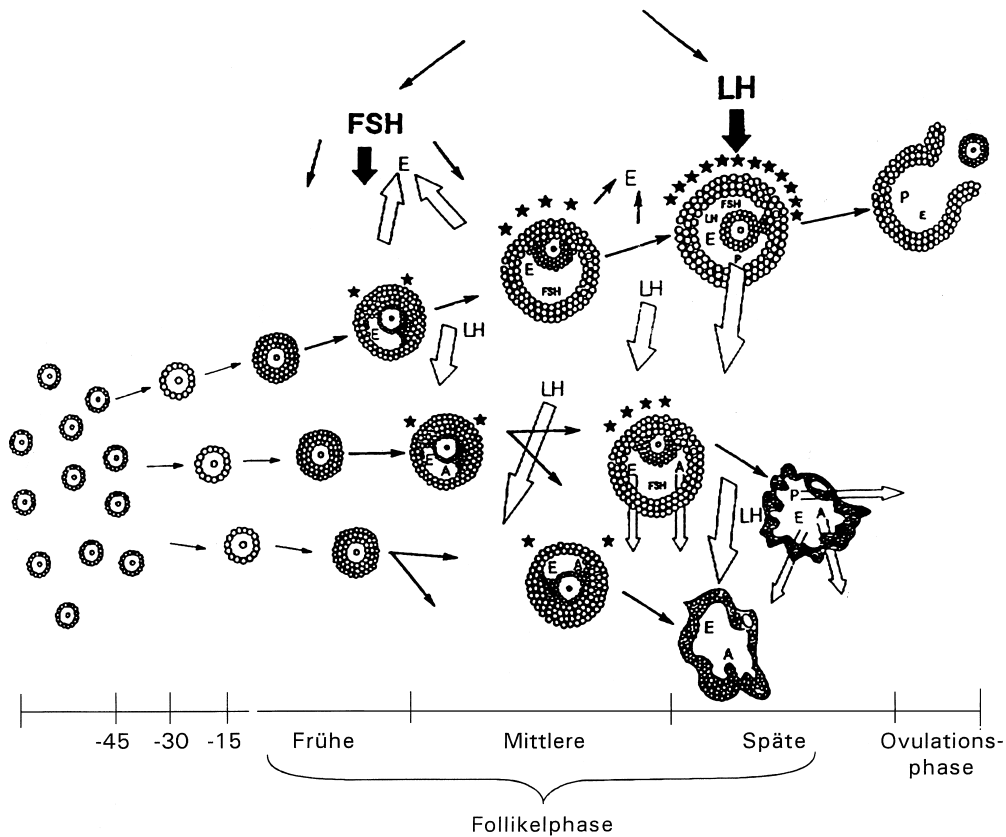


Abb. 1.6 Schicksal der gonadotropinabhängigen Follikel:

1. Wachstum, Entwicklung, Dominanz, Ovulation
 2. Wachstum, Entwicklung, Luteinisierung (LH-Überschuss oder vorzeitiger LH-Überschuss oder vorzeitiger LH-Anstieg)
 3. Wachstum, Entwicklung, Atresie (androgene Umgebung, meist bedingt durch relativen LH-Überschuss)
- (mit freundlicher Genehmigung von B. Lunenfeld, Fertilität, 10, 1994, 199–207)

Feedback und mit zunehmender Inhibinbildung die weitere FSH-Sekretion des HVL hemmen.

Durch die Estradiolspitze in der Zyklusmitte kommt es über eine positive Rückkopplung an Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen zu einem raschen LH-Anstieg. Der hohe lokale Estradiolspiegel in der stark proliferierenden Granulosa regt die Bildung von LH-Rezeptoren im dominanten Follikel an. Schon präovulatorisch steigt die Progesteronkonzentration in der Granulosa an und unterstützt am HVL (oder

Hypothalamus) die positive Rückkopplungswirkung der Östrogene auf die Gonadotropinsekretion. Die notwendige Estradiolkonzentration für eine positive Feedback-Reaktion des LH beträgt mindestens 200 pg/ml Plasma für 48 Stunden. Nach Überschreitung des Schwellenwertes für Estradiol kommt es zu einer raschen LH- und FSH-Sekretion. Die LH-Werte verdoppeln sich innerhalb von 2 Stunden. Dadurch erfolgt eine Stimulation der Progesteronfreisetzung. Die maximale LH-Wirkung (LH-Peak), dazu die hohe

Konzentration von Estradiol und Androstendion sowie die beginnende Progesteronbildung im Ovar bewirken über eine maximale Stimulierung peptischer Enzyme eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität im perifollikulären Raum. Als Folge davon kommt es zu Flüssigkeits- und Zellaustritt aus den Blutgefäßen in die Follikelhöhle. Die Volumenzunahme erfolgt ohne Erhöhung des intrafollikulären Flüssigkeitsdruckes.

Die LH-Spitze hat unter Induzierung lokaler Enzymreaktionen die zweite Reifeteilung des Eies (Reduktionsteilung) bewirkt. Bis zu diesem Moment bestand eine enge funktionelle und anatomische Verbindung mit den Granulosazellen der Corona radiata. Diese Zellen und die des Cumulus oophorus sezernieren über ihre langen Fortsätze bis zum LH-Anstieg in der Zyklusmitte den Oozytenmaturitätsinhibitor (OMI), ein Peptid, das die Reduktionsteilung der Oozyte hemmt. LH wiederum hemmt den OMI, wodurch die Reduktionsteilung vollendet werden kann. Mit dem Progesteron steigen die Prostaglandine an. Die Aktivierung der proteolytischen Enzyme, Collagenase und Plasmin, hat den enzymatischen Abbau von Kollagen in der Follikelwand zur Folge. Es kommt zur Ruptur. Das Ei tritt mit Cumuluszellen und Corona radiata in einem Strom von Follikelflüssigkeit aus der Rupturstelle aus, wobei Prostaglandine und Oxytocin an der Ausstoßung beteiligt sind. Das Ei wird von den Fimbrien der Tube, die sich, durch Chemotaxis bedingt, auf die Rupturstelle legen, aufgenommen. In der Ampulle der Tube erfolgt, falls zeitgerecht Geschlechtsverkehr stattfand, die Befruchtung der Eizelle durch die aufsteigenden Spermien. Die befruchtete Eizelle bildet Inhibin A. Die Zygote wandert anschließend etwa 6 Tage lang im Strom des vom Tubenepithel gebildeten Sekrets und der Zilien, unterstützt durch die uterin gerichtete Tubenperistaltik, in die Gebärmutter. In dieser Zeit verläuft die Entwicklung der Zygote über das Morula-Stadium zur Blastula. Nach Adhäsion an der Endometriumoberfläche kommt es durch Andauung zur Im-

plantation des Eies, das danach die Endometriumgefäße eröffnet und so Verbindung zum mütterlichen Kreislauf herstellt.

Corpus-luteum-Bildung

Im Ovar entwickelt sich postovulatorisch eine zunehmende Luteinisierung der Granulosa- und Thekazellen. Unter Einwachsen von Gefäßen und durch Lipideinlagerung entsteht das Corpus luteum. Die Progesteronsynthese aus LDL-Cholesterin nimmt stark zu. Das Maximum liegt am 8. Tag nach der LH-Spitze, also etwa zur Zeit der Implantation des befruchteten Eies (21.–23. Tag). Luteinisierung und Progesteronbiosynthese sind direkt abhängig von der LH-Stimulation der Lutealzellen. Zu diesem Zeitpunkt findet sich auch ein, freilich geringer, erneuter Anstieg von Estradiol sowie von 17 α -Hydroxyprogesteron, 20-Dihydroprogesteron und Prostaglandinen. Für die Funktion des Corpus luteum sind kleine Mengen von Prolaktin erforderlich. Wenn LH und FSH postovulatorisch durch das ansteigende Progesteron und Estradiol absinken, nimmt auch der LH-FSH-Quotient ab. Die Rolle luteolytischer Substanzen, aus der Tierphysiologie bekannt, ist beim Menschen nicht gesichert. Am Ende der Lutealphase, wenn keine Schwangerschaft eingetreten ist, reicht das LH nicht mehr aus, um das Corpus luteum menstruationis zu erhalten. Hierzu sind rasch ansteigende Mengen von hCG nötig, die vom Endometrium und Synzytiotrophoblasten des befruchteten Eies in den Organismus gelangen, wenn dieser die Verbindung mit dem mütterlichen Blutkreislauf an den Endometriumgefäßen hergestellt hat. Es entsteht das Corpus luteum graviditatis. Tritt keine Schwangerschaft ein, so steigt das FSH gegen Ende des Zyklus durch den Funktionsabbruch des Gelbkörpers wieder an. Dieser FSH-Anstieg bewirkt die Reifung der nächsten Follikelgeneration für den nachfolgenden Zyklus sowie die Selektion des dominanten Follikels.

1.2.4 Zielorgane von Östrogenen und Progesteron

Zielorgane von Östrogenen und Progesteron sind die sekundären Geschlechtsorgane: Uterus, Tuben, Vagina, Vulva, Mammæ, ferner Urethra und Blase. Sie enthalten Rezeptorzellen für diese Hormone und reagieren dementsprechend mit für sie spezifischen Wachstums-, Differenzierungs- und Funktionsreaktionen, die überwiegend der Arterhaltung dienen. Urethra und Blase gehören entwicklungsgeschichtlich zum Genitale.

Uterus: Der Uterus besitzt eine endokrine Funktion, die für lokale Vorgänge bedeutsam ist. Vom Endo- und Myometrium werden hormonaktive Substanzen gebildet, vor allem in der späten Transformationsphase: Prolaktin, GnRH-2, hCG, Prostaglandine $F_2\alpha$ und E, PP 14, Wachstumsfaktoren, Zytokine u. a.

Estradiol bewirkt Hypertrophie und Hyperplasie der Muskelfasern und dadurch das Größenzunahme des Uterus, die Zunahme der Wanddicke, die Herstellung des adulten Korpus-Zervix-Verhältnisses von 3:1 sowie die Entwicklung der normalen Achsenknickung der Gebärmutter. Das Uterusgewicht nimmt von der Pubertät bis zur Reife von 15 auf 50 g zu. Estriol wirkt stärker auf die Volumenzunahme und Auflockerung der Zervix als auf die des Korpus. Östrogene fördern auch das Myomwachstum. Östrogene führen zur Erhöhung der Ansprechbarkeit des Myometriums für Oxytocin und damit zur Zunahme der Intensität und Frequenz myometraner kontraktile Aktivität. Dieser Effekt verläuft über eine Erhöhung des ATP- und Aktomyosingehaltes. Progesteron fördert die Ruhigstellung der myometranen Aktivität des Uterus und hemmt das Östrogen-induzierte Wachstum von Myomen. Progesteron bedingt die Relaxation (Progesteron-Block) des Uterus.

Zervixepithel: Das Zylinderepithel des Zervixkanals proliferiert unter Östrogeneinfluss. Progesteron hemmt die weitere Proliferation. Unter Östrogenwirkung werden zunehmende Mengen

hellen, zellarmen, fadenziehenden Schleims gebildet, der für die Spermienpenetration zum Zeitpunkt der Ovulation optimal geeignet ist. Die Spermienprogression erreicht in dieser Phase 17–20 mm/Minute.

Auf dem Höhepunkt der Östrogenwirkung beträgt die Spinnbarkeit des Zervixschleims 8–12 cm und mehr, die Sekretion nimmt bis zu 800 mm³ und die Muttermundsweite bis auf 4,5 mm zu (s. Insler-Score). Aufgrund einer hohen Konzentration von Elektrolyten und Proteinen im Schleim lässt sich nach dessen Trocknung auf dem Objektträger das Farnkrautphänomen als Kristallisationsreaktion nachweisen.

Unter Progesteronwirkung vermindert sich die Menge des Schleims, er wird trübe, spermienundurchlässig, die Zellzahl nimmt zu. Der Schleim wird zäh, der Muttermund verengt sich. Alle am Muttermund und im Zervixschleim nachweisbaren Reaktionen sind quantifizierbar (z. B. im Insler-Score). Sie haben Bedeutung für die Zykluskontrolle, die Sterilitätsberatung und -behandlung sowie für die Kontrazeption mit natürlichen Methoden (Kap. 3, Tab. 3.9).

Endometrium: Die Gebärmutter Schleimhaut zeigt in Abhängigkeit vom Einfluss der Dosis und Wirkungsdauer der Östrogene und des Progesterons typische zyklische Veränderungen, die optimale Bedingungen für die Implantation und uterine Entwicklung der Frucht herstellen sollen. Diese Veränderungen sind in ihrem zeitlichen Ablauf so charakteristisch, dass nach ihrer Morphologie eine Datierung des Zyklus möglich ist. Histologisch lassen sich vier Phasen unterscheiden:

Proliferation,
Sekretion,
Desquamation und
Regeneration.

In der Proliferationsphase des Zyklus fördern Östrogene aus der Basalschicht des Endometriums die Bildung einer neuen Funktionalis. Diese erreicht zum Zeitpunkt der Ovulation eine Dicke von 3,5 mm.

Zu Beginn der *Proliferation* sind die Endometriumdrüsen spärlich vorhanden, eng und gestreckt. Im weiteren Verlauf wird das Volumen der Drüsen weiter gestellt, die Drüsenschläuche verlängern sich. Am Ende der Proliferationsphase kommt es zu einer Schlingelung der Drüsenschläuche. Epithel- und Stromazellen zeigen bis zur Ovulation eine zunehmende Mitosenzahl und Mehrreihigkeit der Kerne (*Pseudostratifikation*) in den Drüsenepithelien. Die Spiralarterien proliferieren. Gegen Ende der Proliferationsphase nimmt die Zahl der Östrogen-Rezeptoren stark zu. Über sie wird durch Geninduktion direkt oder indirekt über Interaktion mit den hormonaktiven endometrialen Substanzen diese Entwicklung ermöglicht.

Die sekretorische, prägravidale Umwandlung des Endometriums erfolgt durch Progesteron. Sie ist nur nach regelrechter vorheriger Östrogenwirkung möglich. Die basalen Anteile des Drüsenepithels weisen als früheste Zeichen der beginnenden *Sekretion (Transformation)* eine basale Vakuolenbildung auf. Die Drüsenschläuche werden weiter, zeigen ein zunehmend sägeförmiges Muster. Sie sezernieren in das Drüsenlumen Glykogen und Proteine, die der Ernährung der Frucht dienen (z.B. Uteroglobulin). Auch Prostaglandine werden vermehrt gebildet. Die Gliederung in Spongiosa und Kompakta wird ausgeprägter. Im bindegewebigen Stroma kommt es zur Ausbildung eines Ödems. Die Mitoserate in den Stromazellen steigt erneut an. Die Progesteron-Rezeptoren nehmen zu, die Östrogen-Rezeptoren ab. Die zur Umwandlung von Estron in Estradiol erforderliche 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase verliert an Aktivität. Zuerst um die Spiralarterien herum tritt eine pseudodeziduale und leukozytäre Reaktion ein. Bildet sich der Gelbkörper zurück, weil keine Schwangerschaft eingetreten ist, kommt es durch Progesteron-Östrogen-Entzug zunächst zu starken Gefäßreaktionen mit Kontraktionen, Dilatationen, Zellauswanderung und Blutaustritten aus den Arteriolen. Das Endometrium kann hormonell nicht mehr erhalten werden. Es schrumpft. Kompakta und Spongiosa werden abgestoßen. Es

setzt die Menstruation ein (Desquamationsphase). Die oberen Zweidrittel der Endometriummukosa werden autolytisch und bis zur Basalis abgestoßen, wobei einzelne kleinere Inseln der Funktionalis erhalten bleiben können.

Im Menstruationsblut fehlt eine Reihe von Gerinnungsfaktoren, andere sind im Vergleich zum peripheren Blut stark erniedrigt (z.B. Faktor II, V und VIII, Thrombozyten). Entscheidend ist das Fehlen von Fibrinogen. Ursache hierfür sind fibrinolytische Enzyme. Blutkoagel entstehen erst in der Vagina. Sie enthalten kein Fibrin, sondern bestehen aus Erythrozytenaggregaten, mukoiden Proteinen und Glykogen. Die Blutstillung entsteht durch Kontraktionen der Spiralarterien und Thrombosierung der Gefäße sowie Kontraktionen des Uterus unter lokaler Prostaglandinwirkung. Vom dritten Tag nach Regelbeginn an setzt dann die Epithelisierung des Endometriums von der Basalis her ein (Regeneration).

Praktische Bedeutung hat die Endometriumdiagnostik in der Testung der proliferativen Wirkung von Östrogenen und der transformatorischen Wirkung von Gestagenen, insbesondere wenn es sich um neu entwickelte Substanzen handelt. Der gestagene Effekt wird auch bei Verabfolgung einer gleich bleibenden Grunddosis von Östrogenen im Endometriumerhaltungstest (Kaiser, Greenblatt) ausgetestet. Diejenige zugesetzte Gestagendosis, die das Eintreten einer Durchbruchblutung verhindert, wird als Gestagenerhaltungsdosis bezeichnet. Die Endometriumdiagnostik ist wichtig zur Erkennung von funktionellen Störungen (zeitliche Desynchronisation des Endometrium bei Sterilität) und organischen Ursachen (Endometritis, Polypen, Vorstufen von Malignomen, manifeste Malignome) der Gebärmutter.

Tuben: Östrogene führen an den Eileitern während der Entwicklungsphase zu Längenwachstum und zur Differenzierung der Wandstrukturen, zur Lumenerweiterung und zur Zilienbildung. Die zilientragenden Zellen des Tubenepithels sind unter dem ansteigenden Östrogenspiegel nahe der Ovulation maximal entwickelt. Die

nicht zilientragenden Zellen enthalten Glykogen. Sie vergrößern sich und sezernieren während der prämenstruellen Phase Glykogen und Lipoproteine. Tubenmuskulatur und Zilienbewegung zeigen in der Follikelphase Tendenz zur Bewegungsbeschleunigung, in der Corpus-luteum-Phase zur Verlangsamung. Bei der Tubenfunktion wirken Prostaglandine mit.

Vulva: Östrogene bewirken das Wachstum der kleinen Labien und des Fettgewebes, eine Erhöhung der Vaskularität und Turgeszenz der Vulva sowie eine Proliferation des Epithels. Östrogene stimulieren die Aktivität der Bartholinischen und Skeneschen Drüsen und hemmen die der Talgdrüsen. Die Entwicklung der Klitoris, der großen Labien und des Mons pubis sowie die Entwicklung der Schambehaarung (Tanner-Stadien) stehen im Wesentlichen unter dem Einfluss der Androgene. Direkt wirkt Testosteron auf die Ausbildung der Scham- und Axillarhaare ein, während an der Haut, den Haarfollikeln und den Talgdrüsen 5α -Dihydrotestosteron, das nach irreversibler Umwandlung durch die 5α -Reduktase aus Testosteron entsteht, wirksam wird.

Der Funktionszustand der Vulva kann, jedenfalls teilweise, durch Oberflächenabstriche beurteilt werden. Östrogene fördern die Verhornung der Oberflächenzellen der Epidermis. Androgene und Progesteron hemmen sie.

Vagina: Die Scheide ist mit Plattenepithel ausgekleidet, das charakteristische hormon- und zyklusabhängige Veränderungen durchläuft. Das Scheidenepithel spricht auf Östrogene wesentlich empfindlicher an als das Endometrium. Es proliferiert unter Östrogeneinfluss, nimmt an Dicke zu und zeigt Schichtenbildung. Unter Progesteron und Gestagenen zeigt es regressive Veränderungen. Bei der geschlechtsreifen Frau besteht das Scheidenepithel aus Basal-, Parabasal-, Intermediär- und Oberflächenzellen. Bei niedrigem Östrogenspiegel, in der Präpubertät, Postmenopause und bei hypergonadotroper hypogonadaler Amenorrhö ist das Vaginalepithel dünn und weist fast ausschließlich Zellen der Basal- und Parabasalschicht auf. Unter dem Einfluss

von Östrogenen und in der Proliferationsphase des Zyklus kommt es zu einer Verdickung mit Ausreifung des Vaginalepithels unter Abnahme der Intermediärzellen und Zunahme der Superficialzellenschicht. Die Superficialzellen (Östrogeneinfluss) erscheinen mikroskopisch groß, bläsig, färben sich eosinophil, liegen einzeln und haben einen kleinen, dichten, dunkel gefärbten (karyopyknotischen) Kern. Der Abstrich wirkt sauber, leuchtend, transparent, es fehlen Leukozyten und Bakterien. Die Östrogenwirkung kann mit dem Karyopyknose- oder Azidophilie-Index (Ausählung pro 100 Zellen) quantifiziert werden.

Unter dem Einfluss von Progesteron oder anderen Gestagenen, beziehungsweise während der Corpus-luteum-Phase, kommt es zu regressiven, antiöstrogenen Veränderungen. Die azidophilen Oberflächenzellen sind nicht mehr nachweisbar. Im Scheidenabstrich findet man kleinere bis mittelgroße Intermediär- und Parabasalzellen mit eingerollten Rändern, die zyanophil (blau) gefärbt sind, in Gruppen zusammenliegen, mit großen, lockeren Zellkernen. Der Abstrich macht, durch Einstreuung von Leukozyten und Bakterien, einen unsauberen Eindruck (Abb. 1.7 und Abb. 1.8).

Der pH-Wert der Scheidenflüssigkeit liegt im sauren Bereich und schwankt zwischen 3,8 und 4,2 mit einem Minimum zur Zeit der höchsten Östrogenwirkung und einem Maximum in der Corpus-luteum-Phase prämenstruell. Diese Veränderungen verlaufen parallel zum Glykogengehalt des Scheidenepithels und der Aktivität der Döderleinschen Milchsäurebazillen. In der Follikelphase sind Durchblutung, Wärmestrahlung, Wärmeleitung und Ödematisierung des Gewebes maximal und nehmen unter Progesteron- bzw. Gestagenwirkung ab.

Das Vaginalepithel ist neben dem Endometrium der beste Indikator für die biologische Östrogenwirkung am Zielorgan. Der funktionell beurteilte Vaginalabstrich hat daher praktische Bedeutung für die Testung neuer Östrogene und Gestagene, für die Beurteilung der Pubertätsent-

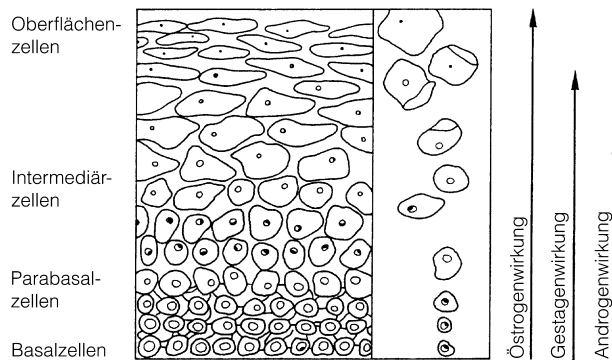


Abb. 1.7 Aufbau des Scheidenepithels während der Geschlechtsreife

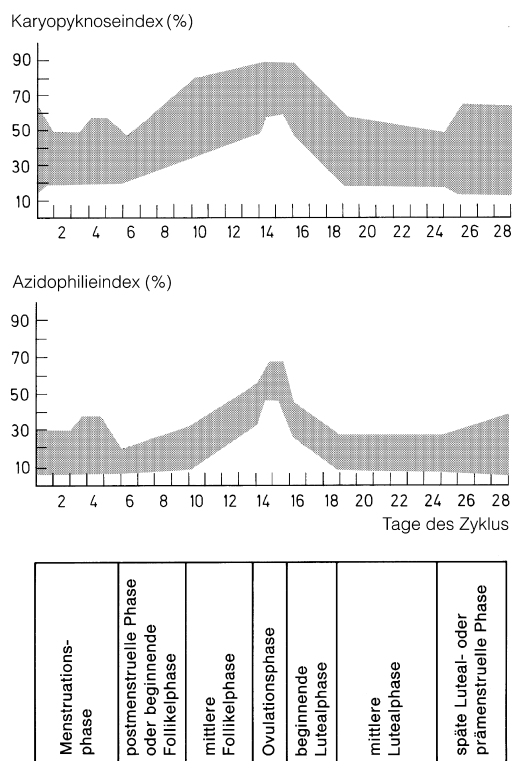


Abb. 1.8 Veränderungen des Karyopyknose- und Azidophilie-Index während des normalen Zyklus

wicklung, insbesondere bei Pubertas tarda, für die Zyklusbeurteilung, die Amenorrhödiagnostik und die hormonale Fluordiagnostik.

Mammæ: Östrogene stimulieren das Wachstum und die Epithelproliferation der Milchgänge. Sie regen das Wachstum des periduktalen und perialveolaren Stromas sowie des Fettgewebes an und führen zur extrazellulären Natrium- und Wasserretention. Progesteron fördert zusammen mit Östrogenen die Entwicklung des duktales Systems, ferner die Ausbildung, Proliferation und Differenzierung sowie Sekretionsbereitschaft der Alveoli. Primär bewirkt Progesteron zeitabhängig immer erst eine Zunahme der Mitoserate am Mammagewebe. Für die unterschiedlichen Gestagene wurden widersprüchliche Daten mitgeteilt, sowohl erhöhte als auch erniedrigte Mitoseraten wurden gefunden. Die Apoptose wird erst nach einer länger als 10 Tage andauernden Progesteron- oder Gestagenwirkung erreicht. Andere Hormone wie Prolaktin, die Schilddrüsenhormone, Wachstumshormon, Kortisol und Insulin spielen eine zusätzliche permissive Rolle. Androgene üben eine Hemmwirkung auf Brustentwicklung und Funktion aus.

Der Apoptoseeffekt an der Brust wird 72 Stunden nach Abbruch der Progesteron- oder Gestagenwirkung erreicht. Der Progesteron- oder Gestagenspiegelabfall ist der Trigger für den Apoptosemechanismus. Im Brustgewebe kommt den Enzymen für den Steroidmetabolismus eine sehr große Bedeutung zu, da deren Expressierung vom Steroidspiegel im Mammagewebe abhängig ist. Die 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (17 β -

HSD) und ihre 8 Isoenzyme konvertieren in Abhängigkeit von den endogenen Erfordernissen Estron in Estradiol oder Estradiol in Estron. Bei Frauen mit einem Estradiolmangel am Brustgewebe wird in alveolären und duktalem Epithelzellen der 17 β -HSD Typ 1 stärker exprimiert, der Estron zu Estradiol konvertiert, wobei eine negative Korrelation zwischen dem Serum-Estradiolspiegel und der Expression von 17 β -HSD Typ 1 besteht (Söderqvist et al., 1998).

Die Entwicklung der Brust wird nach dem Schema von Tanner beurteilt (s. Kap. 2, Abb. 2.2, Tab. 2.2).

Während des Zyklus führen die hormonellen Veränderungen in der Brust zur Vermehrung (Östrogene) bzw. zum Rückgang (Progesteron) der Durchblutung, der Mitoseaktivität, der Menge der extrazellulären Flüssigkeit, der alveolären Sekretionsaktivität und der Brustgröße. Die endgültige Ausdifferenzierung der Brust erfolgt erst in der Schwangerschaft.

Blase und Urethra: Epithel, Bindegewebe und muskulärer Tonus von Urethra und Blasenmuskulatur stehen ebenfalls unter dem Einfluss der Steroide. Östrogene führen zu einer Proliferation des Urethra- und Blasenepithels, verbessern Turgor und Durchblutung des Gewebes. Die proliferative Wirkung ist im Sediment und Ausstrich der Epithelzellen des Harns nachweisbar. Urethralektropium, atrophische Zystitis, Stress- und Dranginkontinenz bieten daher einen Ansatz zur Östrogen- und Progesterontherapie. Östrogene und Androgene stärken den Verschlussdruck der Urethra und verbessern die Kraft des Detrusor vesicae.

Systemische Östrogen- und Progesteronwirkung

In Abhängigkeit von Art, Dosis, Anwendungsdauer, Absorption, Verteilung, Metabolisierung, Bildung und Bioverfügbarkeit entfalten Östrogene und Progesteron bzw. Gestagene rezeptorvermittelt und rezeptorunabhängig neben den spezifischen Wirkungen an den Zielorganen systemische Effekte.

Östrogene fördern die *Proliferation* nicht nur der *Epidermis*, sondern auch aller Schleimhäute (Mund, Rachen, Conjunctiva). Sie stimulieren die Bildung von Kollagen. Sie verbessern die *Durchblutung* der Haut über Gefäßerweiterung und Eröffnung von Kapillaren. Die Einlagerung von Mukopolysacchariden im perivaskulären Bindegewebe wird gesteigert. Östrogene fördern Wärmestrahlung und Wärmeleitung und senken dadurch die Kerntemperatur. Progesteron vermindert die Durchblutung der Haut, senkt dadurch die Hauttemperatur, vermindert die Wärmeabstrahlung und erhöht so die basale Körpertemperatur. Im Körperkern wird so die optimale Brutwärme für die sich entwickelnde Frucht erzeugt.

Durch Östrogene wird Kalium innerhalb, Natrium außerhalb der Zelle angereichert. Dadurch wird die extrazelluläre Wassereinlagerung gefördert. Dies geschieht zusätzlich durch Stimulierung der Hyaluronsäure. Dadurch nehmen interstitielles Gewebswasser und Plasmavolumen zu. Dies führt zu einem verbesserten Turgor des Hautorgans und der Stützgewebe.

Östrogene fördern die Einlagerung von Pigment an Vulva, Analgegend, Linea alba, Brustwarzen und bei entsprechender Veranlagung im Gesicht über eine Stimulierung des Melanozyten-stimulierenden Hormons (MSH).

Sowohl Estradiol als auch die Katecholöstrogene sind direkt und indirekt gefäßwirksam und bewirken sowohl an Arterien als auch Venen eine Dilatation, während die Gestagene die Venen dilatieren und dosisabhängig zu einer Kontraktion der Arterien führen können. Das natürliche Progesteron beeinträchtigt die vasodilatatorische Wirkung der Östrogene nicht. Die direkten Gefäßeffekte sind entweder genomisch rezeptorvermittelt oder nicht genomisch. Sowohl am Endothel als auch der glatten Muskulatur, d. h. der Intima, Media und Adventitia menschlicher Arterien und Venen befinden sich α - und β -Östrogen-Rezeptoren (ER) und Progesteron-Rezeptoren (PR) in Abhängigkeit vom jeweiligen Östrogen- und Progesteronspiegel. Die β -

Rezeptoren sind wahrscheinlich für die Vasodilatation der Gefäßwand zuständig. Der Rezeptorgehalt ist in den Venen geringer als in den Arterien. Estradiol ist ein Calciumantagonist und hemmt den Einstrom von Calcium in die Zelle, blockiert die Calciumkanälchen und stimuliert die Prostazyklin-Synthese und -Abgabe. Estradiol senkt den systolischen und diastolischen Blutdruck signifikant.

Progesteron und Gestagene üben generell eine die Östrogenwirkung modifizierende oder sie antagonisierende Wirkung aus. Progesteron und Drospirenon fördern über eine Antialdosteronwirkung die Natrium- und die Stickstoffausscheidung. Progesteron fördert Atemtiefe und -frequenz und erhöht dadurch die alveoläre O₂-Spannung in den Lungen.

Östrogene induzieren (vor allem bei oraler Gabe) die hepatische Proteinsynthese, besonders von SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin), TBG (Thyroxin-bindendes Globulin), CBG (Kortikosteroid-bindendes Globulin = Transkortin) und Koagulationsproteinen. Vor allem nach oraler Applikation wird die intestinale und hepatische Synthese der Lipoproteine und Apolipoproteine angeregt. Durch Östrogene, besonders bei oraler Einnahme, nimmt die Synthese der Triglyzeride in der Leber zu. Orales Östrogen senkt LDL über Bildung von Apo-B:E-Re-

zeptoren. Da Östrogene die hepatische Lipoproteinlipase hemmen, kommt es zu einem Anstieg der Phospholipide, Triglyzeride und Cholesterinkomponenten (des VLDL und HDL), besonders des HDL₂. Antagonistisch verhalten sich dosisabhängig die meisten Gestagene der 19-Norsteroidreihe, da sie die hepatische Lipoproteinlipase aktivieren und dadurch einen erhöhten Abbau von HDL und VLDL in der Leber bedingen. Als Folge nehmen VLDL und HDL₂ ab. Außerdem werden die Bildung von Apolipoprotein A-I und die Östrogen-induzierte Synthese der Triglyzeride gehemmt. Durch Progesteron-Derivate wird dagegen die hepatische Lipoproteinlipase kaum verändert.

In der Pubertät hemmen Östrogene über die Drosselung der hepatischen Somatomedinbildung das Längenwachstum. Die Epiphysenfugen schließen sich. Östrogene steigern die Calciumabsorption aus dem Darm. Sie reduzieren die Knochenresorption durch die Osteoklasten. Östrogene stimulieren die Kalzitoningfreisetzung. Kalzitoning hemmt die Osteoklastenaktivität. Östrogene hemmen die knochenabbauende Wirkung des Parathormons. Progesteron und Gestagene fördern die Osteoblastenaktivität (Knochenaufbau). Sie binden sich an die Kortikosteroid-Rezeptoren und hemmen so die Kortikoidosteoporose. Im Knochen gibt es außerdem Östrogen- und Androgen-Rezeptoren.

1.3 Östrogene

1.3.1 Definition

Der Name Östrogen besagt, dass die Substanz beim kleinen Nager Östrus (Brunst) erzeugen kann. Es handelt sich entweder um Steroide unterschiedlicher Struktur oder um nichtsteroidale Substanzen, die das Wachstum der Genitalorgane stimulieren, die weiblichen Sexualcharakteristika entwickeln und ein ruhendes Endometrium proliferieren.

Nach ihrer chemischen Struktur werden steroidale und nichtsteroidale Östrogene unterschieden.

Als *natürliche Östrogene* werden alle in der Natur vorkommenden Östrogene bezeichnet. Unterschieden werden:

Human-Östrogene (Estron, Estradiol, Estriol u. a.),

Equiden-Östrogene (Equilin, Equilenin, Estron, 17 α -Estradiol u. a. als Sulfat-Konjugate aus dem

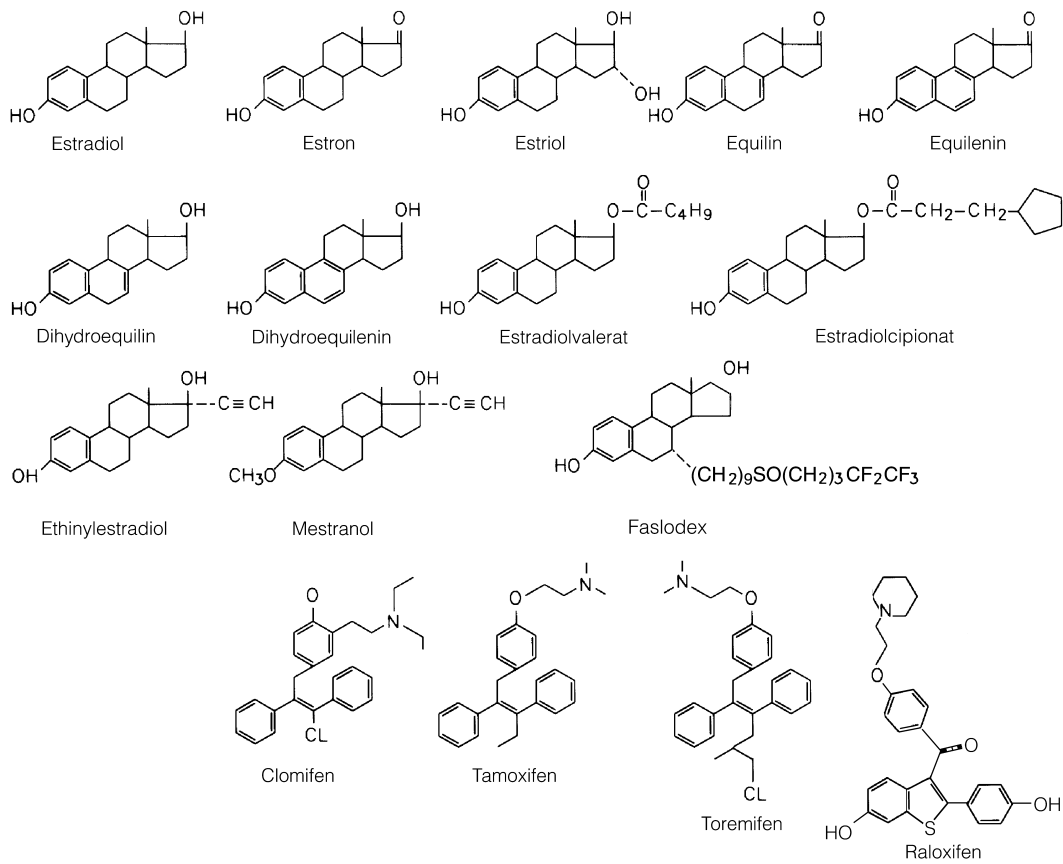


Abb. 1.9 Strukturformeln der Östrogene und Antiöstrogene

Harn trächtiger Stuten),
Phytöstrogen = Pflanzenöstrogene.

Artifizielle Östrogene sind alle Östrogene, die nicht natürlich vorkommen (Dienestrol, Hexestrol, Diethylstilbestrol).

Substituierte Östrogene sind Ethinylestradiol, Mestranol, Quinestrol, also Östrogene, die an verschiedenen C-Atomen (z. B. C₁₇ mit Ethinyl) substituiert sind.

Veresterte Östrogene enthalten meist eine Karbonsäure, wie z. B. Estradiolvalerat, Estradiolbenzoat, Estradiolpropionat, Estradiolundecylat u. a. Die Wirkungsverlängerung ist von der Länge der Ester-Seitenkette abhängig.

Zu den *konjugierten Östrogenen* zählt man alle sulfatierten oder glukuronisierten Östrogene wie z. B. Estronsulfat, Equilinsulfat, Estriolglukuronid u. a.

Unter der Bezeichnung *synthetische Östrogene* werden alle synthetisch hergestellten Östrogene zusammengefasst, unabhängig davon, ob es sich um natürliche, artifizielle, substituierte, veresterte oder konjugierte Hormone handelt.

Die meisten Östrogene werden gegenwärtig aus C₁₉-Steroiden oder der Urwaldwurzel Cabazade negro = *Dioscorea composita* (Diosgenin) teilsynthetisiert.

1.3.2 Ethinylestradiol

Ethinylestradiol (Abb. 1.9) wird im Organismus langsamer verstoffwechselt als Estradiol, da die Leber nicht in der Lage ist, die am C₁₇-Atom in α -Position stehende Ethinylgruppe abzuspalten. Nach oraler Gabe sind für Ethinylestradiol im Plasma zwei Phasen zu unterscheiden. In der ersten Phase wird nach rascher Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt das Maximum im Blutplasma nach einer Stunde erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 7 Stunden. In der zweiten Phase erfolgen Metabolismus und Ausscheidung langsamer mit einer Halbwertszeit von ca. 48 Stunden. 3,2% der eingenommenen Dosis lassen sich innerhalb von 24 Stunden im Plasma nachweisen. Ein relativ hoher Anteil wird nach Durchlaufen des enterohepatischen Kreislaufs mit Rückresorption über Galle und Stuhl ausgeschieden. Ethinylestradiol besitzt eine ausgeprägte hypothalamisch-hypophysäre Hemmwirkung, wobei besonders die FSH-Sekretion unterdrückt wird. Dabei hemmt es die Gonadotropine LH und FSH 100- bis 120-mal wirksamer als Estradiol. Ethinylestradiol oral stimuliert bereits in sehr kleinen Dosen die Synthese verschiedener hepa-

tischer Serumproteine, wie z.B. Reninsubstrat, Thyroxin-bindendes, Kortisol-bindendes und Sexualhormon-bindendes Globulin, ferner die Synthese von Gerinnungsfaktoren. In Einzeldosen bis zu 50 µg wird Ethinylestradiol meist subjektiv gut vertragen, doch sind schwerwiegende kardiovaskuläre Nebenwirkungen in seltenen Ausnahmefällen möglich.

1.3.3 Mestranol

Mestranol (Abb. 1.9) wird heute kaum noch verwendet. Es wirkt erst nach der C₃-Demethylierung in der Leber und damit also nach Überführung in die Wirkform, das Ethinylestradiol. Das Maximum des Ethinylestradiolspiegels wird nach Mestranolapplikation später erreicht und liegt niedriger als nach Einnahme von Ethinylestradiol. In der Art der biologischen Wirkung besteht kein Unterschied zwischen diesen beiden Östrogenen, doch ist Mestranol deutlich schwächer wirksam als Ethinylestradiol. Auch kann z.B. durch das Gestagen Chlormadinonacetat die Umwandlung von Mestranol zu Ethinylestradiol verzögert werden.

1.4 Phytöstrogene

Der Begriff der Phytöstrogene war zunächst Stoffen vorbehalten, die östrogene Wirkungen am Zentralnervensystem induzieren, den Östrus auslösen und das Wachstum des Genitaltraktes weiblicher Tiere stimulieren können. Heute wird der Begriff auf alle pflanzlichen Stoffe ausgedehnt, die an den Östrogen-Rezeptor binden, spezifische Östrogen-induzierte Genprozesse auslösen und das Wachstum Östrogen-Rezeptor-positiver Mammakarzinome fördern können. Zu den Phytöstrogenen (Abb. 1.10) gehören:

Isoflavone,
Coumestane und
Lignane.

Isoflavone kommen hauptsächlich in Sojabohnen vor. Die wichtigsten sind: Daidzein, Genistein, Glycitein, die als Glukoside vorliegen. Die freien Isoflavone sind besser resorbierbar als die konjugierten.

Coumestane: Coumestrol und 4-Methoxycoumestrol kommen hauptsächlich in Klee und Alfalfasprossen vor.

Lignane: Secoisolariciresinol und Matairesinol werden vorwiegend in Leinsamen, geschälten Sojabohnen, Hülsenfrüchten, Vollkorngetreide, Gemüse und Obst nachgewiesen und von Darmbakterien in Enterodiol bzw. Enterolacton umgewandelt.

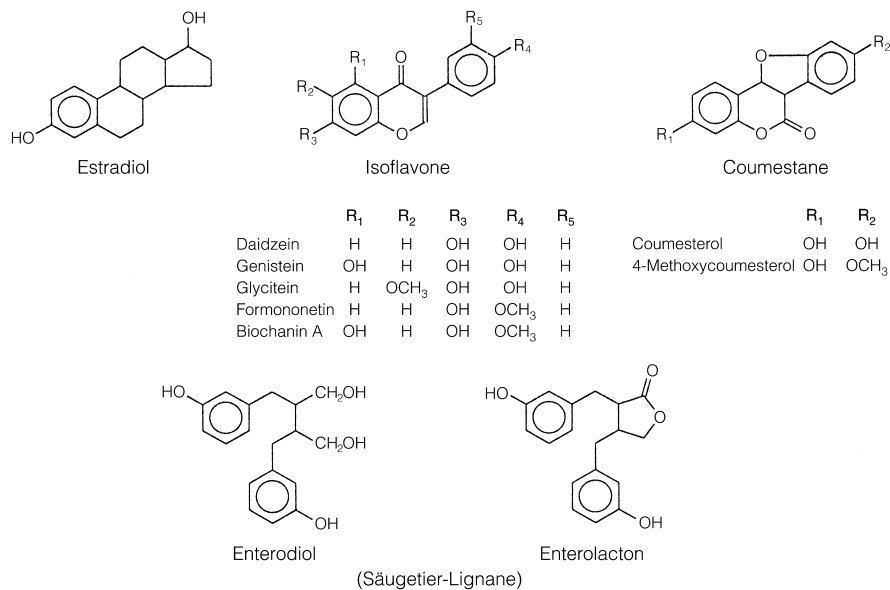


Abb. 1.10 Strukturformeln verschiedener Phytöstrogene

Die Effekte der Phytöstrogene sind abhängig von anderen Nahrungseinflüssen und der Hormonsituation des Anwenders. Der Verzehr von Phytöstrogenen, insbesondere von Sojaprodukten, steht im umgekehrten Verhältnis zum Auf-

treten von hormonabhängigen Tumoren und koronaren Herzkrankheiten. Flavone und Isoflavone können als potenzielle 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenasehemmer wirksam werden (s. S. 17 u. 18).

1.5 Antiöstrogene

Als Antiöstrogene werden verschiedene nichtsteroidale Substanzen, meist Stilben-Derivate wie Clomifen, Tamoxifen, Toremifen, Raloxifen u. a., bezeichnet, die die Bindung von Estradiol an den Östrogen-Rezeptor mehr oder weniger hemmen. Sie beeinflussen dadurch alle Organe und Organsysteme, die in ihrer Funktion direkt oder indirekt östrogenabhängig sind.

Alle Antiöstrogene besitzen auch eine schwach östrogene Partialwirkung. In Abhängigkeit von der Dosis, Applikationsdauer und dem Zielorgan kann diese schwache östrogene oder die antiöstrogene Wirkung dominieren. Bei den Anti-

östrogenen kommen sowohl die positiven Wirkungen als Östrogen-Rezeptor-Agonist als auch als Östrogen-Rezeptor-Antagonist zum Tragen: **Selective Estrogen Receptor Modulation (SERM)**. Der Modulator bewirkt als Funktionswandler den Übergang von agonistischer zur antagonistischen Wirkung.

Antiöstrogene können den positiven und negativen Rückkopplungseffekt der Östrogene auf das Hypothalamus-Hypophysen-System modulieren. Die Anwendung dieser Substanzen erfolgt daher zur Ovulationsinduktion über dieses System, ferner bei Mamma-, Ovarial- und Endometri-

umkarzinomen (Tamoxifen, Toremifen, Raloxifen). Der wachstums- und proliferationshemmende Effekt in diesen Organen geschieht vorwiegend über die antiöstrogene Wirkung. Gelegentlich erfolgt der Einsatz von Antiöstrogenen bei der Mastodynie-Mastopathie, dem prämenstruellen Syndrom und dem klimakterischen Syndrom. Weitere Indikationen sind das Prostata-, Nieren-, Kolonkarzinom, Hypernephrom sowie die männliche Sterilität.

Von den Antiöstrogenen werden die *reinen Antiöstrogene*, Östrogen-Rezeptor-Antagonisten, unterschieden. Als reine Antiöstrogene werden steroidale Substanzen bezeichnet, die über eine Blockade den Östrogen-Rezeptor herunterregulieren. Die trophischen Aktionen des Estradiols werden durch die reinen Antiöstrogene komplett geblockt und Östrogen-agonistische Aktivitäten werden nicht entfaltet.

1.5.1 Clomifen

Clomifen (Abb. 1.9) ist ein Abkömmling des Chlortrianisens und besitzt Ähnlichkeit mit dem östrogenwirksamen Diethylstilbestrol. Es kommt in den stereoisomeren Cis- (Zuclomifen) und Trans-Formen (Enclomifen) vor, wobei die Cis-Form stärker wirksam ist. Im Handel liegen die Isomeren im Verhältnis 40 % Zu- und 60 % Enclomifen vor. Enclomifen entfaltet antiöstrogene und kurze östrogene Effekte, während Zuclomifen ausschließlich östrogen wirkt. Clomifen besitzt eine hohe Affinität zu allen Zielorganen des Estradiols und besetzt in Abhängigkeit von der Dosis den Östrogen-Rezeptor (Zytosol- oder Kernrezeptor). Über eine kompetitive Hemmung wird die Aufnahme des endogenen Estradiols blockiert. Clomifen kann nicht die Synthese des Östrogen-Rezeptors induzieren. Bei niedriger Dosierung ist die kompetitive Wirkung unbedeutend, bei extrem hoher Dosis überlagert die leichte Östrogenwirkung die kompetitive Eigenschaft. Das Ausmaß der östrogenen und antiöstrogenen Wirkung von Clomifen wird durch die absolute Konzentration dieser Substanz am Wir-

kungsort und durch die quantitative Relation zwischen Clomifen und endogenem Estradiol bestimmt. Clomifen kumuliert kurzzeitig und führt zu einem signifikanten Anstieg von FSH und LH, wobei es die Ansprechbarkeit der Hypophyse gegenüber GnRH steigert. Bei täglichen Dosen von 100 mg wird nach 12–14 Stunden das Maximum der Serumspiegelwerte erreicht. 3–6 Tage nach dem Absetzen von Clomifen sinken die Konzentrationen im Serum unter 10 µg/l.

Die durch Clomifen erfolgte Ovulationsauslösung beruht wahrscheinlich auf folgenden Teilwirkungen:

1. Clomifen stimuliert über eine kompetitive Hemmung der Östrogen-Rezeptoren im Hypothalamus die GnRH-Freisetzung. Die GnRH-Freisetzung bewirkt am bereits durch Clomifen sensibilisierten HVL die Freisetzung von LH und FSH.
2. Clomifen greift direkt am Ovar an. Durch den Gonadotropinanstieg (wie unter 1.) kommt es zur Stimulierung der Steroidgenese, des Follikelwachstums und schließlich über eine positive Rückkopplung (Androgen-Östrogen-Anstieg) zur Ovulation. Die Ovulation soll erst nach einem Abfall der Konzentration im Serum unter 10 µg/l möglich sein. Der ovulationsauslösende Effekt des Clomifens wird am Hypothalamus wohl durch den antiöstrogenen Wirkungsmechanismus, an Hypophyse und Ovar dagegen durch die primär östrogene Komponente ausgelöst.

1.5.2 Tamoxifen

Tamoxifen (Abb. 1.9) ist ein nichtsteroidales Triphenyläthylen-Derivat, das spezifische Bindungen mit den Östrogen-Rezeptoren eingeht. Tamoxifen und sein Hauptmetabolit, 4-Hydroxytamoxifen, sind partial Agonisten und Antagonisten am ER α , aber reine Antagonisten am ER β , wobei in den einzelnen Zellen der verschiedenen Gewebe die Aktionen u. a. dosisabhängig durchaus unterschiedlich sind. Tamoxi-

fen liegt als Cis- und Trans-Isomer vor. Das Trans-Isomer entfaltet vorwiegend antiöstrogene und das Cis-Isomer hauptsächlich östrogene Wirkungen. Das Trans-Isomer wird als Antiöstrogen eingesetzt.

Tamoxifen wird schnell resorbiert und erreicht maximale Spiegel 3–6 h nach oraler Gabe. Die mittlere Halbwertszeit beträgt ca. 7 Tage. Die Halbwertszeit des Hauptmetaboliten, N-Desmethyltamoxifen, ist wesentlich länger. Dadurch verändert sich das Verhältnis von Hauptmetabolit zu Tamoxifen von ca. 1:5 nach der ersten Dosis auf ca. 2:1 nach Erreichen des Steady State.

Tamoxifen wird hauptsächlich an Albumin gebunden. Die Metabolisierung erfolgt in der Leber und die Ausscheidung biliär langsam über den Stuhl in Form von Glukuroniden. Nur ein kleiner Teil findet sich unverändert im Urin.

Tamoxifen kann als Antiöstrogen sowohl zur Ovulationsinduktion als auch beim endokrin aktiven Mammakarzinom eingesetzt werden. Die antitumoröse Wirkung des Tamoxifen wird über eine Blockierung des Östrogen-Rezeptors, eine verminderte Sekretion von TGF α und IGF 1, eine erhöhte Sekretion von TGF β und gehemmte Angiogenese erreicht. Unter der Tamoxifentherapie wurde eine erhöhte Inzidenz für Thromboembolien und Endometriumkarzinomen, Letztere in Abhängigkeit von der Therapiedauer, beobachtet. Tamoxifen erhöht ebenfalls das Risiko für die benignen uterinen Erkrankungen: Uterushyperplasie, Myome, Adenomyose und Endometriumhyperplasie. Die WHO stufte 1996 Tamoxifen in die Gruppe der für den Menschen krebserregenden Stoffe ein.

1.5.3 Toremifen

Toremifen (Chlortamoxifen) (Abb. 1.9) ist ein nichtsteroidales Triphenyläthylen-Derivat und entfaltet über eine kompetitive, spezifische Bindung an den Östrogen-Rezeptor in Abhängigkeit von Behandlungsdauer, Spezies, Geschlecht

und Erfolgsorgan östrogene, antiöstrogene oder beide Wirkungen. Beim Menschen steht die antiöstrogene Wirkung im Vordergrund.

Toremifen wird nach oraler Gabe sofort absorbiert und erreicht maximale Konzentration im Serum nach ca. 3 h. Durch Nahrungsaufnahme kann das Maximum im Serum um 1–1,5 h verzögert werden. Die erste Halbwertszeit beträgt 4 h, die zweite durchschnittlich 5 Tage. Toremifen wird in über 99,5 % an Serumproteine, vor allem an Albumin, gebunden. Es unterliegt einem intensiven Metabolismus. Der Hauptmetabolit ist N-Demethyltoremifen und wirkt ebenso wie Toremifen antiöstrogen, allerdings etwas geringer tumorhemmend.

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich als Metabolit über den Stuhl und nur zu etwa 10 % über den Urin. Nach 30 Tagen sind 98,5 % ausgeschieden.

Beim Mammakarzinom wird die tumorhemmende Wirkung in erster Linie durch die antiöstrogene Wirkung bedingt, obgleich noch andere, östrogenunabhängige Antitumoreigenschaften wie Apoptoseauslösung, Beeinflussung der Zellzykluskinetik u. a. eine Rolle spielen.

1.5.4 Raloxifen

Raloxifen (Abb. 1.9) bindet selektiv an den Östrogen-Rezeptor.

Vom Raloxifen werden 60 % nach oraler Gabe rasch resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 2 %. Die Bindung an Plasmaproteine erfolgt dosisunabhängig zu 98–99 %. Raloxifen unterliegt einem ausgeprägten First-pass-Metabolismus in entsprechende Glukuronid-Konjugate. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 27 h. Die Ausscheidung erfolgt innerhalb von 5 Tagen überwiegend über die Fäzes und zu < als 6 % über den Urin. Am Knochen und im Lipidstoffwechsel wirkt Raloxifen als Agonist, an Mamme und Endometrium als Antagonist.

1.5.5 Faslodex

Faslodex (Fulvestrant = 7- α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)nonyl]-Estradiol) (Abb. 1.9) ist der erste steroidale Östrogen-Rezeptor-Antagonist, der den Östrogen-Rezeptor blockiert, downreguliert, keine Östrogenwirkung besitzt und deshalb auch als reines Antiöstrogen bezeichnet wird. Die Halbwertszeit nach in-

tramuskulärer Injektion beträgt 40 Tage. Das Steady State stellt sich nach 3 bis 6 intramuskulären Dosen ein. Faslodex wird zu 99 % an die Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an die HDL-, VLDL- und LDL-Proteine. Die Elimination erfolgt als Glukuronid- und/oder Sulfonat-Metaboliten zu 90 % mit dem Stuhl und weniger als 1 % mit dem Urin. Die uterotrophe Wirkung von Tamoxifen wird durch Faslodex blockiert.

1.6 Aromataseblocker

1.6.1 Definition

Aromataseblocker blocken die Aromatase selektiv oder nicht selektiv und damit die Bildung von Estron und Estradiol aus Androstendion und Testosteron. Durch die *Aromatase*, ein Zytochrom-P-450-abhängiges Enzym, entstehen aus Androstendion bzw. Testosteron Estron bzw. Estradiol als Endprodukte der Reaktionskaskade der Steroidbiosynthese. Das Enzym Aromatase ist nur an dem letzten Reaktionsschritt, der Umwandlung von Androgenen zu Östrogenen, beteiligt. Mit zunehmendem Alter und Gewicht steigt die Aromatisierung von Androgenen zu Östrogenen an. Zwei Jahre nach der Menopause werden etwa 1,7 % des Androstendions und 0,2 % des Testosterons, das von den Ovarien und den Nebennierenrinden täglich synthetisiert wird, zu Estron bzw. Estradiol aromatisiert (Lauritzen, 1996). Die Aromatase ist im Körper weit verbreitet und kommt im Fett-, Muskelgewebe, der Leber, der Brust, dem Endometrium und im Tumor vor. Im malignen Mammagewebe wurden im Vergleich zum benignen Nachbargewebe Aromatase-induziert erhöhte Östrogenspiegel gefunden. Eine *nicht selektive Inhibition* des Aromataseenzym kann die Wirkung anderer Enzyme negativ beeinträchtigen und die Bildung von Steroiden (Kortisol, Aldosteron) beeinflussen. Die *selektive Aromataseinhibition* greift nur in die Östrogensynthese ein

und verhindert die Nebenwirkungen der nicht selektiven Enzymhemmung.

Die Aromataseblocker lassen sich 3 Klassen zuordnen: Glutethimide, Steroide und Triazole (Tab. 1.4, Abb. 1.11). Die Glutethimide wirken nicht selektiv über eine nichtkompetitive Hemmung mit reversibler Bindung am Eisenatom im Porphyrin (Häm) des spezifischen Koenzyms Zytochrom P-450 des Aromatasekomplexes. Die Steroide und Triazole entfalten eine selektive Wirkung, wobei die Steroide irreversibel an die Substratbindungsstelle des Enzyms binden und über eine kompetitive Hemmung so selektive *Aromataseinaktivatoren* sind.

Bei prämenopausalen Frauen wird die Östrogenbildung durch Aromataseinhibitoren nicht voll

Tabelle 1.4 Klassifizierung der Aromataseblocker

Glutethimide:
Aminoglutethimid
Pyridoglutethimid
Steroide:
4-Hydroxyandrostendion: Formestan
1-Methylandrostendion: Atamestan
6-Methylenandrostendion: Exemestan
Triazole:
Fadrozol
Vorozol
Anastrozol
Letrozol

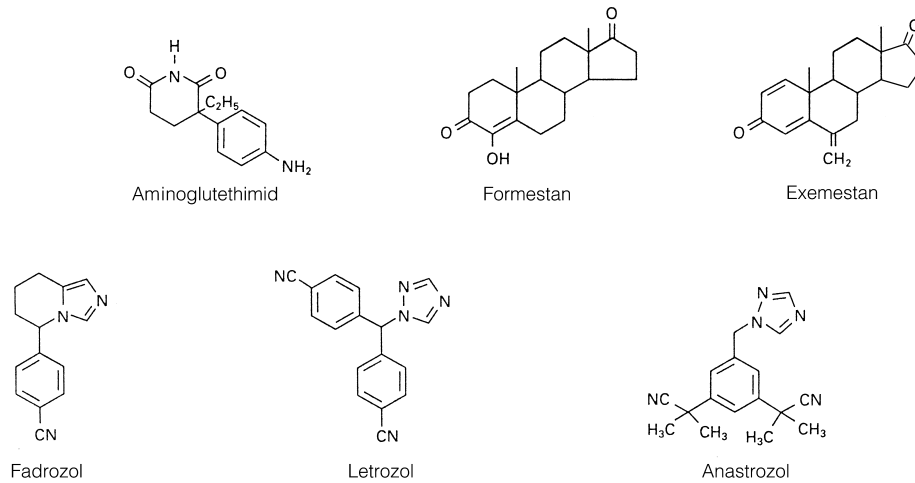


Abb. 1.11 Strukturformeln verschiedener Aromataseblocker

unterdrückt. Sie können Ovulationen induzieren und es kann ein Überstimulationssyndrom der Ovarien resultieren (Mitwally u. Casper, 2002).

1.6.2 Aminoglutethimid

Aminoglutethimid (Abb. 1.11) ist ein effektiver, allerdings nicht selektiver Aromatasehemmer, da neben der Aromatase auch noch die 11 β -Hydroxylase, 18-Hydroxylase und andere Enzyme der Zytochrom-P-450-Familie (Desmolase-Komplex) mit gehemmt werden. Der Kortisolspiegel kann über die Rückkopplungsmechanismen mit nachfolgendem ACH-Anstieg mitunter konstant gehalten werden, es kann aber auch eine Glukokortikoid- oder Mineralokortikoid-Substitution nötig sein. Gleichzeitig löst Aminoglutethimid in der Leber eine Enzyminduktion aus, die zum beschleunigten Östrogenabbau führt. In der Schilddrüse kann der Jodeinbau reduziert sein, wodurch TSH ansteigen kann. Die Thyroxin-Substitution kann dann erforderlich werden. Die Resorption von Aminoglutethimid erfolgt rasch. Es werden ca. 75 % resorbiert und nach 0,7–1,5 Stunden maximale Plasmaspiegel erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 13 Stunden, nach 6-wöchiger Therapie bei 7,3

Stunden. Die Elimination erfolgt vorwiegend über die Nieren, wobei 1/3 bis zu 54 % unverändert ausgeschieden werden.

1.6.3 Formestan

Formestan (Abb. 1.11) ist ein steroidaler, selektiver Aromataseinaktivator, der nach intramuskulärer Gabe innerhalb von 1–2 Tagen die maximale Plasmakonzentration erreicht. Der Estradiolspiegel wird innerhalb von 24 Stunden nach einmaliger intramuskulärer Injektion um 40 % gesenkt, nach 7 Tagen um bis zu 78 % reduziert. Formestan wird in der Leber rasch metabolisiert. Nach intramuskulärer Applikation verläuft die Elimination biphasisch mit einem raschen initialen Abfall um etwa 50 % zwischen dem 1. und 4. Tag. Danach beträgt die Plasmaeliminationshalbwertszeit 5 bis 10 Tage.

1.6.4 Exemestan

Exemestan (Abb. 1.11) (6-Methylenandrost-1,4-dien-3,17-dion: 6-Methylenandrostendion; Aromasin) ist ein steroidaler Aromataseinaktivator, der eine 2,6-fach höhere Affinität zum Enzym

der Aromatase aufweist als Androstendion. Die Estronsynthese und damit auch die von Estradiol wird signifikant gehemmt. Die maximalen Spiegelwerte werden 2 Stunden nach oraler Einnahme von 25 mg erreicht. Die Halbwertszeit beträgt 24 Stunden. Der Steady State wird nach 4 Tagen Einnahme bereits erreicht. Exemestan bewirkt eine irreversible Inaktivierung der Aromatase und führt damit zum Entzug des peripheren und tumoreigenen Östrogens mit Verminderung des Tumorzellwachstums. Es erfolgt keine Rezeptorbindung. In einer Dosis > 200 mg/ die kommt es zu einer Aktivierung des Androgen-Rezeptors. Die Verträglichkeit ist gut. Unter den Nebenwirkungen stehen die Hitzewallungen im Vordergrund.

1.6.5 Anastrozol

Anastrozol (Abb. 1.11) ist als Triazol-Derivat ein oral wirksamer, selektiver Aromataseinhibitor, der schnell wirkt und Estradiol supprimiert. Die Suppression des peripheren Östrogenspiegels beträgt über 90 %. Die anderen P-450-Enzymsysteme, die einen Einfluss auf die endogenen Hormonsynthesen ausüben, werden durch Anastrozol nicht beeinflusst. Die maximalen Blutspiegel wurden 2 Stunden nach der Ein-

nahme gemessen, wobei mehr als 70 % absorbiert wurden und die relative Bioverfügbarkeit bei ca. 100 % lag. Anastrozol wird extensiv metabolisiert. Der Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Absorptionsrate ist klinisch nicht relevant. Die Halbwertszeit beträgt bei postmenopausalen Frauen 40–50 Stunden. Die Steady-State-Konzentration wird nach 7 Tagen erreicht.

1.6.6 Letrozol

Letrozol (Abb. 1.11) ist ein oral wirksamer, selektiver Aromataseinhibitor mit einer Bioverfügbarkeit von 99,9 %. Es wird schnell resorbiert und die gleichzeitige Nahrungsaufnahme verringert die Resorptionsgeschwindigkeit nicht. Innerhalb von 2–6 Wochen werden Steady-State-Konzentrationen erreicht. Der Maximaleffekt von Letrozol wird nach 48–78 Stunden erreicht. Bei postmenopausalen Frauen mit einem Mammakarzinom konnten die Plasmaspiegel von Estradiol, Estron und Estronsulfat um 75–95 % des Ausgangswertes gesenkt werden. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend mit dem Urin (> 88 %). FSH, LH, TSH, T₃, T₄, ACTH, Kortisol, Aldosteron, 11-Desoxykortisol und 17-Hydroxyprogesteron erfuhren keine klinisch relevanten Veränderungen durch Letrozol.

1.7 Gestagene

1.7.1 Definition

Gestagene sind Steroidhormone, dem Progesteron ähnlich wirkende Substanzen, die ein durch Östrogene proliferiertes Endometrium transformieren (sekretorisch umwandeln), die Implantation des befruchteten Eies ermöglichen und die bei bestimmten Spezies eine Schwangerschaft nach Oophorektomie zu erhalten vermögen. Absinken des Gestagens Progesteron führt im Zyklus zur Entzugsblutung mit Abstoßung des Endometriums.

Als Synonyma werden für Gestagene auch die Bezeichnungen Progesterone, Progestagene und Progestine verwendet.

Weit verbreitet ist die nicht ganz korrekte Unterteilung in 17 α -Hydroxyprogesteron- und 19-Nortestosteron-Derivate (Tab. 1.5).

Die 19-Nortestosteron-Derivate können in Estrane: Norethisteron und verwandte Steroide, und Gonane: Levonorgestrel, Desogestrel, Gestoden, Norgestimat u. a., unterteilt werden.

Tabelle 1.5 Klassifizierung der Gestagene nach der chemischen Struktur (modif. nach Schindler et al, 2003)

Progesterone	Testosteron-Derivate	Spirolacton-Derivate
natürliches Progesteron	Ethisteron	Drospirenon
Retroprogesterone	19-Nortestosteron-Derivate	
Dydrogesteron	Norethisteron	
Progesteron-Derivate	Norethisteronacetat	
Medrogeston	Lynestrenol	
17 α -Hydroxyprogesteron-Derivate (Pregnane)	Ethinodiolacetat	
Hydroxyprogesteroncaproat	Norethynodrel	
Medroxyprogesteronacetat	Tibolon	
Megestrolacetat	Quingestanolacetat	
Chlormadinonacetat	Levonorgestrel	
Cyproteronacetat	Gestoden	
17 β -Hydroxynorprogesteron-Derivate	Desogestrel	
Gestonoroncaproat	Etonogestrel	
Nomegestrolacetat	Norgestimat	
19-Norprogesteron-Derivate	Dienogest	
Demegeston	Norgestrienon	
Promegeston	Gestrinon	
Nestoron		
Trimegeston		

Die 17 α -Hydroxyprogesteron-Derivate modifizieren die Östrogenwirkung, ähnlich dem natürlichen Progesteron, und besitzen keine androgenen und östrogenen Partialwirkungen, während für die 19-Norsteroiden, außer Dienogest, schwache androgene, antiöstrogene und teilweise geringe östrogene Effekte im Tierversuch nachweisbar sind.

1.7.2 Retroprogesterone

Dydrogesteron

Dydrogesteron ist ein oral wirksames 6-Dehydroretroisomer des natürlichen Progesterons (Abb. 1.12). Es wirkt stärker gestagen und antiöstrogen als Progesteron und besitzt keine östrogene, androgene, glukokortikoide, antimineralokortikoide, antiinflammatorische und thymolische Eigenschaften. Dydrogesteron wirkt in manchen Geweben sehr schwach antiandrogen. Die maximale Plasmakonzentration von Dydro-

gesteron und seinem Hauptmetaboliten, Dihydrodydrogesteron, wird nach 0,5 bis 2,5 Stunden erreicht, wobei die Halbwertszeit 5–7 Stunden beträgt. Die Halbwertszeit des Hauptmetaboliten liegt zwischen 14 und 17 Stunden. Bisher wurden 43 Metaboliten von Dydrogesteron nachgewiesen. Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt zu 63 % mit dem Urin, wobei die komplette Elimination über den Urin nach 72 h erreicht wird. Der Lipid-/Lipoprotein-Metabolismus und der Homocysteinspiegel werden durch Dydrogesteron nicht nachteilig beeinflusst.

1.7.3 Pregnan-Derivate

Die Pregnan-Derivate entfalten ähnliche Wirkungen wie Progesteron (Abb. 1.12). Durch die Substitution mit Cl oder CH₃ an C₆ wird die Gestagenwirkung beträchtlich verstärkt. In niedriger therapeutischer Dosierung belasten die Pregnan-Derivate den hepatischen Metabolismus nicht oder nur geringfügig.

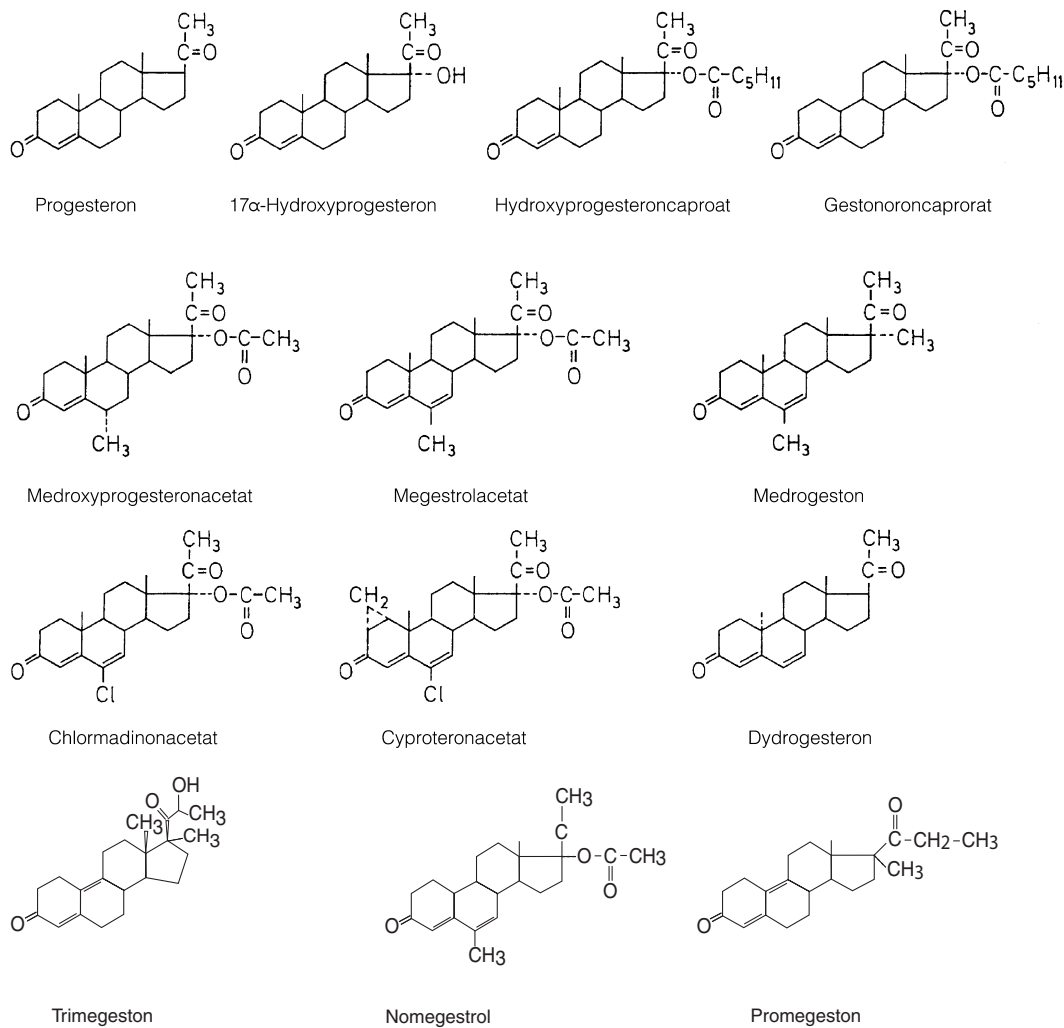


Abb. 1.12 Strukturformeln von Progesteron und Pregnan-Derivaten

Medroxyprogesteronacetat

Medroxyprogesteronacetat (MPA) (Abb. 1.12) ist ein oral und parenteral wirksames Gestagen. Im Test wurden sowohl antiöstrogene als auch schwache glukokortikoide Partialwirkungen nachgewiesen. Die intestinale Resorption ist interindividuell sehr unterschiedlich. Bedingt durch die CH_3 -Gruppe an C_6 und die 17 α -Acetoxygruppe, ist MPA sehr resistent gegen den

enzymatischen Abbau. Der maximale MPA-Spiegel wird bei oraler Einnahme nach 1 bis 3 Stunden erreicht, um nach Halbwertszeiten von 2,2 bzw. 33 Stunden wieder abzufallen. In hoher Dosierung kann MPA leicht androgenisierend wirken und unterdrückt wahrscheinlich über die Androgen-Rezeptoren die Gonadotropinsekretion. In einer Dosierung von 100 mg/die und mehr nehmen der HDL- und Apoprotein-A₁-Spiegel deutlich ab. In hohen Dosen wirkt MPA